

In memoriam Kugler Elvira



Kugler Elvira
1921-2009

Korábbi munkatársainak, tanítványainak és tisztelőinek kis csoportja a közelmúltban vett búcsút a Rákospalotai Köztemetőben az Eötvös Loránd Tudományegyetem nyugalmazott docensétől, a Magyar Kémiai Folyóirat volt szerkesztőjétől Kugler Elvirától.

Egyetemi tanulmányait a Pázmány Péter Tudományegyetem Bölcsészettudományi Karán 1939-ben kezdte meg. Kémia, fizika és matematika tárgyakat hallgatott. Az abszolutórium megszerzése után, 1943-45 között díjtalan gyakornokként dolgozott az Általános Kémiai Intézetben. E közben 1944-ben középiskolai, majd a Buzágh Aladár professzor vezetésével készített doktori értekezése alapján, doktori oklevelet szerzett.

Három éves középiskolai tanítás után 1948-ban került vissza az Egyetem Fizikai Kémiai és Radiológiai Intézetébe.

Tanársegéd, adjunktus, majd 1969-ben, kandidátusi fokozata megszerzése után egyetemi docensi kinevezést kapott.

Erdey-Grúz Tibor közvetlen munkatársaként az elektrolitot tartalmazó vizes oldószerkelegyekben lejátszódó transzportfolyamatok vizsgálatával foglalkozott. Ez igen kitaró, pontos és nagy volumenű kísérleti munkát igényelt. Ezen vizsgálatok alapján a víz szerkezetére, illetve annak változására is fontos következtetéseket lehetett levonni.

A kémiatanár-szakos hallgatók generációit tanította a fizikai kémiára és nevelte a jó tanárt jellemző biztos tudásra és pontosságra. A kémiatanári konferenciákon ma is rendszeresen elhangzik a neve, a kollégák emlékeznek az általa vezetett fizikai-kémiai laborok izgalmára, tanulságaira. Neve így, hogy „Elvira” fogalommal lett.

Több mint negyed évszázadon át, 1948 és 1977 között, a Magyar Kémiai Folyóirat szerkesztőségi titkára, majd szerkesztője volt. Szerkesztette, illetve sajtó alá rendezte Erdey-Grúz Tibor professzor több könyvét, így a közismert „Elméleti fizikai kémia”, a „Fizikai kémiai praktikum” több kiadását, valamint lektorálta Fodorné-Fábián-Hönyi: „Kémiai helyesírási szótár”-át. E munkái nagyban hozzájárultak a magyar kémiai szaknyelv fejlődéséhez, és a Magyar Kémiai Folyóirat hazai és nemzetközi tekintélyének a növeléséhez. A Magyar Kémikusok Egyesülete ezt a tevékenységét 1978-ban Than Károly díjjal jutalmazta.

Kugler Elvira évtizedekig meghatározó személyisége volt az Eötvös Loránd Tudományegyetem Fizikai Kémiai Tanszékének, sőt a Magyar Kémiai Folyóirat szerkesztőjeként az egész magyar kémiai közéletnek is. Munkatársai, tanítványai csodálták, hogy törekény alkata milyen erős személyiséget takar. Visszahúzó, zárkózott természet volt. A világ számára rejtett, de teljes életet élt. Lelkes utazó, turista, sőt hegymászó volt. Egy-két évvel ezelőtt Svájc hegyeiben járt, talán egy éve, közel a kilencvenhez, még bebarangolta Skóciát.

Emlékét, munkásságának eredményeit munkatársai, tanítványai kegyelettel megőrzik.

Kiss László

Az elhanyagolt dimenziók világától a nanotechnológiáig*

DÉKÁNY Imre

Szegedi Tudományegyetem Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszéke és MTA-SZTE Szupramolekuláris és Nanoszerkezetű Anyagok Kutatócsoportja

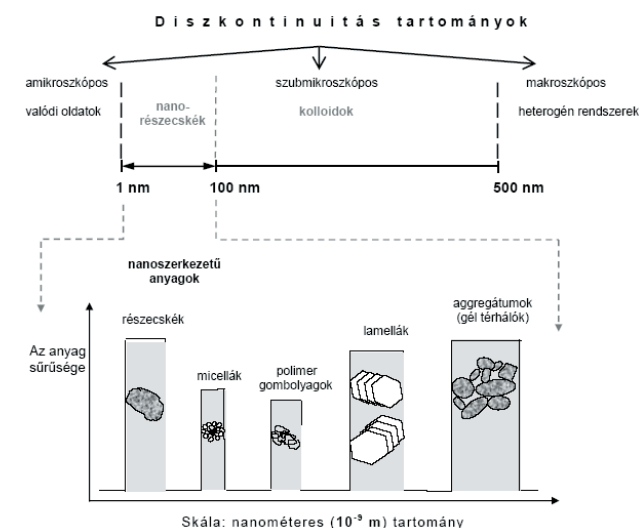
6720 Szeged, Aradi vértanúk tere 1.

Bevezetés

A kémia fejlődésének meghatározó szakaszában Michael Faraday, Wolfgang Ostwald és Richard Zsigmondy alapvető megállapításokat tettek arról, hogy bármilyen anyag diszpergált állapota elérheti a milliméter milliomod részét, vagyis a nanométeres skálát. Az anyag kolloid állapotáról „Az elhanyagolt dimenziók világa” c. először 1912-ben megjelent könyvében már Wo. Ostwald is részletesen írt.¹ A könyv 1944-ig 12 kiadást ért meg. A fizikai vizsgálati módszerek rohamos fejlődése és Richard Feynman jelentős előadása az ACS 1959-ben megtartott ülése azonban az ún. nanovilág felé fordította a kutatók figyelmét.² Míg Ostwald a kolloidok mérettartományát 1-500 nm között definiálta, és R. Zsigmondy ultramikroszkópos mérései alapján bizonyította az Avogadro állandó helyes értékét, hét-nyolc évtized kellett ahhoz, hogy a korszerű anyagvizsgálati módszerek bebizonyítsák, hogy a kolloid mérettartomány alsó tartományában az anyag 1-100 nm között új tulajdonságokkal rendelkezik (1. ábra). Így más lesz a sűrűség, a kristályszerkezet, az olvadáspont, az elektromos vezetőképeség, a mágnesezhetőség, az optikai tulajdonságok, a félvezetők elektronszerkezete stb. Az 1990-es évektől a fizikában és az anyagtudományban alapvető felfedezéseket tettek és bevezették a méretkvantálás fogalmát.³⁻⁵ Ezek szerint pl. a félvezetők ún. tiltott sáv energiája, és optikai tulajdonsága függ a nanokristály méretétől. L.E. Brus alapvető cikkében megadta azt az összefüggést, amellyel kimutatható az, hogy a kémikus a méret változtatásával hogyan „hangolja” pl. a CdS, ZnO, TiO₂, SnO₂ félvezetők tiltott sáv energiáját.⁶ Miután az anyagtudomány a 90-es évektől szintén nagy fejlődésnek indult, megállapították, hogy a kolloid részecskék (elsősorban a lamellás rendszerek) méretét növelve ca. 80-100 nm átmérőig új tulajdonságokkal rendelkező ún. nanokompozit anyagok (pl. polimer nanokompozitok) állíthatók elő. Ha a részecskék kiterjedése a kolloid mérettartományban van, még mindig jelentősen nagy az ún. felület/térfogat arány, vagyis nagy lesz a nanorészecskék fajlagos felülete és ezáltal a felületi energiája is.

Ebből az is következik, hogy a nemesfém nanorészecskék méretszabályozott katalitikus tulajdonságokkal rendelkeznek, melyek szerepe alapvetően fontos a heterogén katalízist alkalmazó iparágakban.⁷⁻¹⁰ Az érdeklődés elsősorban a nemesfémek (arany, ezüst, platina, palládium) felé fordult, és ezért a nemesfémekből szabályozott méretű nanokristályokat preparáltak különböző hordozók felületén.¹¹⁻¹⁵ A fémek kolloid diszperzióinak (ma gyakoribb elnevezés szerint nanodiszperzióinak) vizsgálata jelenleg azért került

az érdeklődés előterébe, mert belőlük nyomtatható (maszkolás nélküli) áramkörök készíthetők, amelyek lényegesen olcsóbbak a jelenleg használt vákuumtechnikai háttérrel igénylő eljárásoknál.¹⁶⁻¹⁷ A biotechnológia és az orvostudomány, valamint a gyógyszerészet rohamos fejlődését szintén támogatják a nanoszerkezetű anyagok kutatásában elért eredmények, mivel e rendszerekben lévő inhomogenitások kiterjedése pontosan ebben a mérettartományban van. Tehát a biológiai rendszerek alkalmasak arra, hogy a nanoszerkezetű anyagokkal különböző manipulációkat tudjunk végrehajtani az élő szervezetekben és ennek következtében a bionanotechnológia tovább támogatja a biológia forradalmát.¹⁸⁻²¹



1. Ábra. A kolloid rendszerek mérettartományai a nanométeres skálán: a szubmikroszkópus diszkontinuitásokat a különböző kolloid rendszereknél szemléltetjük.

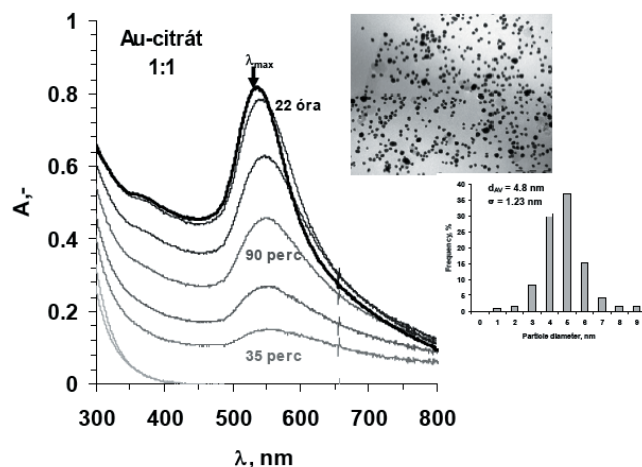
Ebben a dolgozatban a szerző először a nemesfémek (arany, ezüst valamint ötvözetek) tulajdonságairól mutat be néhány példát arra vonatkozóan, hogy a nanométeres skálán történő méretváltoztatás hogyan befolyásolja a nemesfémek optikai tulajdonságait, valamint hogyan alkalmazhatók a nemesfém nanodiszperziók áramkörök és egyéb miniatűr alkatrészek készítése maszkolás nélküli nyomtatási technikával. Példákat láthatunk a félvezető tulajdonságú fém-oxidokból készíthető ún. nanohibrid filmek fotokatalízisben való alkalmazására és az arany biológiailag aktív molekulákkal való funkcionálisítására.

*A dolgozat Dékány Imre az MTA rendes tagja 2007. december 11.-én tartott akadémiai székfoglaló előadásának lényeges részét képezi.

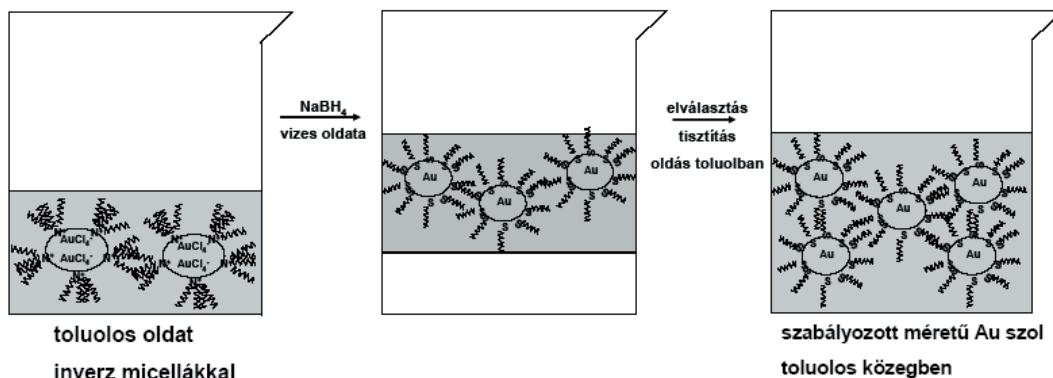
1. Nemesfém nanorészecskék optikai tulajdonságainak méretfüggése

Az arany nanorészecskéket 1-100 nm tartományban különböző módszerekkel állíthatjuk elő. A legegyszerűbb módszer a vizes közegű fém diszperziók előállítása, így pl. a Faraday által előállított arany szol is vizes közegű fém nanodiszperzió.²² Általában arany-hidroklorid vegyületet használnak prekursorként, majd nátrium-citrát hozzáadásával 80-90 °C hőmérsékleten fém arany nanorészecskék keletkeznek. A redukció szobahőmérsékleten is néhány perc alatt végbemegy és bíborvörös színű aranszolt kapunk, ha redukálószerként aszkorbinsavat alkalmazunk. Ez utóbbi módszer azért nem terjedt el, mert a keletkezett részecskék méreteloszlása széles tartományban (5-25 nm) változik és a méretszabályozás nem biztosított. A Na-citráttal történt redukció viszont már a szűkebb mérettartományban lévő arany nanorészecskéket eredményez, mivel a Na-citrát jó stabilizáló hatást fejt ki a nanorészecskékre, ezért ezek az aranszolgok stabilak, évekig nem ülepednek, vagyis a részecskék nem, vagy csak kis mértékben aggregálódnak²³⁻²⁴ (2. ábra). A részecskeméret tovább csökkenthető, ha az ún. reverz micellás szintézis módszert alkalmazzuk, amikor először egy kationos tenzid (tetra-alkil-ammónium sók) toluolos oldatának micelláiban lévő HAuCl_4 prekursorból

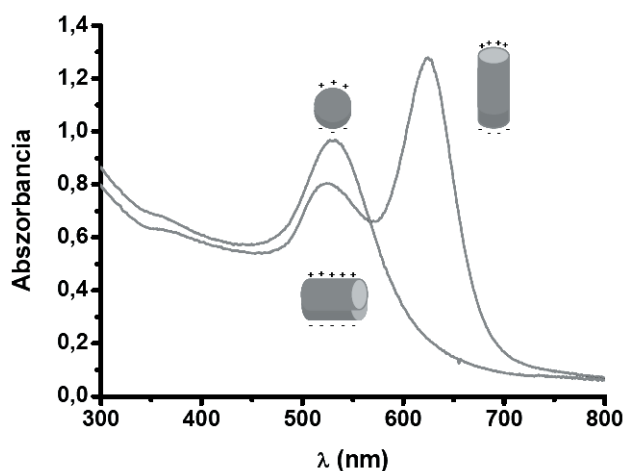
szintetizáljuk az arany részecskéket, majd a redukció után azokat alkil-tiol vegyületekkel stabilizáljuk. Így funkcionizált felületű Au nanorészecskéket hozunk létre, amelyek organikus közegben (pl. toluolban) is igen stabilak²⁵ (3. ábra).



2. Ábra. A Na-citráttal redukált és stabilizált arany nanodiszperziók plazmon rezonancia spektrumainak változása a redukció idejével. A TEM felvétel és az eloszlási függvény a 22 óra reakcióidő után készült mintát mutatja, átlagos átmérő: 4.8 nm.



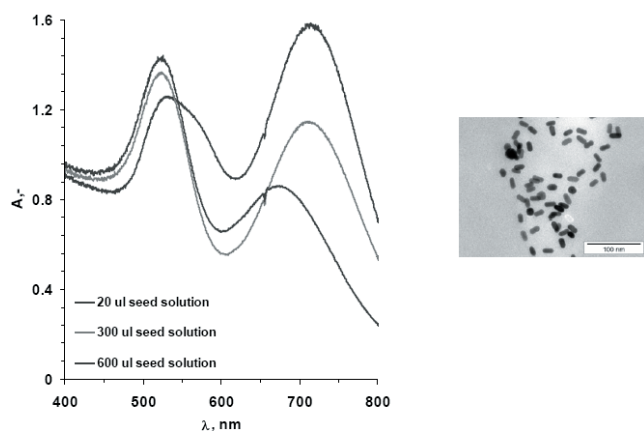
3. Ábra. Funkcionalizált felületű arany nanorészecskék előállítása inverz micellákban.



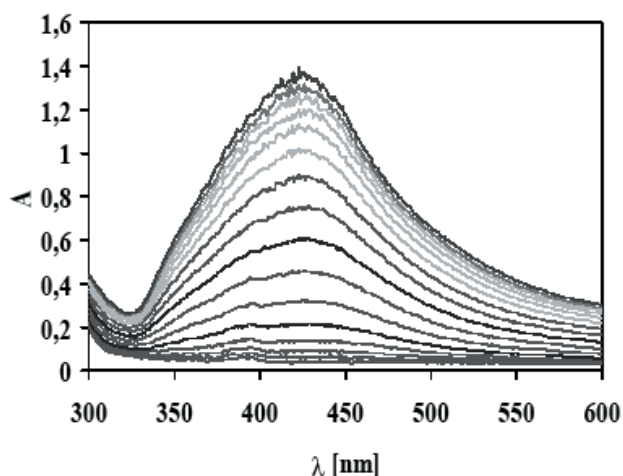
4. Ábra. Az elektromágneses hullámok kölcsönhatása különböző geometriával rendelkező arany nanorészecskékkel: a szabadvezető elektronok kollektív oszcillációja a beeső elektromágneses sugárzás hatására jön létre.

Ha az arany elektronszerkezete kölcsönhatásba kerül a fény fotonjaival, akkor a fény mint elektromágneses hullám rezgésbe hozza az Au szabad elektronjait és egy adott hullámhossznál rezonancia alakul ki. Ezen rezonancia maximum értéke méret- és alakfüggő.²⁶⁻²⁷ A 4. ábrán láthatjuk, hogy a gömb alakú részecskék más ún. plazmon rezonancia maximummal rendelkeznek, mivel a szabad vezető elektronok kollektív transzverzális és longitudinális oszcillációja két különböző hullámhossznál jelentkezik a *rúd alakú Au nanorészecskék* esetében.²⁸ Az általunk szintetizált rúd alakú arany nanorészecskék abszorbanca spektrumát az 5. ábrán láthatjuk melynek maximuma 530 nm-nél, ill. 725 nm-nél van. A redukálószer, ill. a prekursor koncentrációjától függően különböző méretű részecskék szintén előállíthatók kolloid állapotban.²⁹⁻³⁰ A 6. ábrán bemutatott Ag nanorészecskéket NaBH_4 -el történő redukcióval állítottuk elő szobahőmérsékleten. Látható, hogy az ezüst is rendelkezik plazmon rezonancia maximummal, melyek értéke $\lambda_{\text{max}} = 485$ nm. Az ezüst koncentrációjától függően különböző színű Ag fémiszolgok állíthatók elő a méret nagyságnak megfelelően.³¹⁻³² Felmerül

a kérdés, hogy az optikai tulajdonságok szabályozhatók-e, ha Au-Ag ötvözeteket hozunk létre. A 7. ábrán láthatjuk, hogy a teljes színskála létrehozható elvileg, ha megfelelő arányban ötvözzük a két nemesfém.



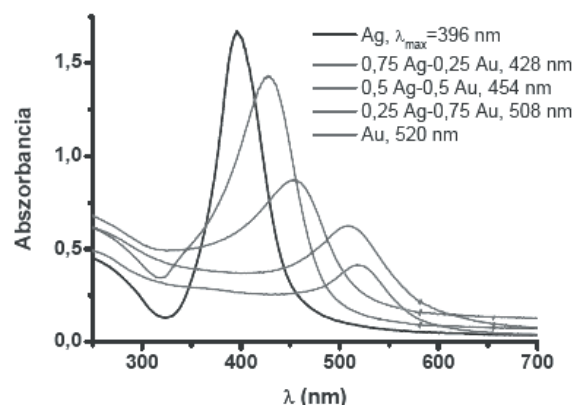
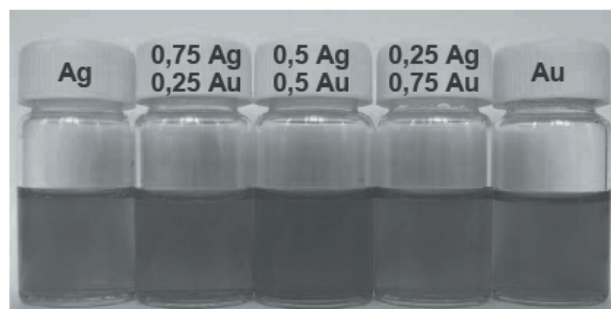
5. Ábra. Rúd alakú arany nanorészecskék fényabszorpciós spektruma.



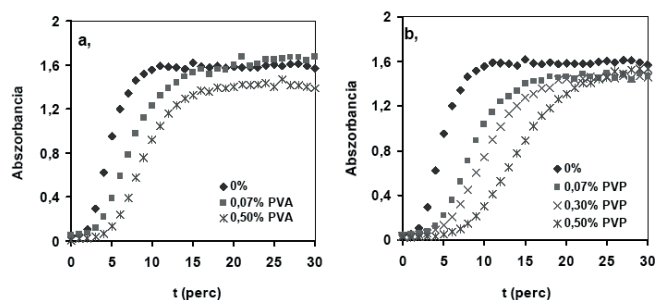
6. Ábra. Az ezüst nanorészecskék keletkezésére (nukleációjára és növekedésére) jellemző UV-VIS spektrumok. A reakcióidő az A = 1.4 abszorbancia maximum eléréséig 30 perc.

Vizes közegben polimerekkel stabilizált ezüst nanodiszperziókat állíthatunk elő pl. ezüst nitrát prekursorból szobahőmérsékleten, ha redukálószerként NaBH_4 -et vagy hidrazint alkalmazunk. A reakció ideje a polimer stabilizáló szer mennyiségével szabályozható. A 8. ábrán látható, hogy a PVA, ill. PVP polimer koncentráció megfelelő kiválasztásával elérhető a kívánt stabilitás, amelyre jellemző látszólagos sebességi állandó a kinetikai függvényekből számítható. Az ezüst-nitrát koncentráció növelésével növelhető a részecskeméret és nyomtatási eljárásra alkalmas fém diszperziót készíthetünk, amelynek méreteloszlására jellemző dinamikus fényszórással meghatározott függvényeket a 9. ábrán láthatjuk. Ezek a nanodiszperziók használhatók egy olyan nagy sebességgel (ennek megfelelően 10-12 bar nyomással) működő „ún. maszk nélküli” (Maskless Mesoscale Material Deposition) M^3D nyomtatásban, amelynek működésére vonatkozó részletét a 10. ábrán mutatjuk be. A diszperziót egy ultrahang generátorral tartják homogén eloszlásban a mintatartóban, amelyből nitrogén gázzal egy 500 nm átmérőjű fúvókán

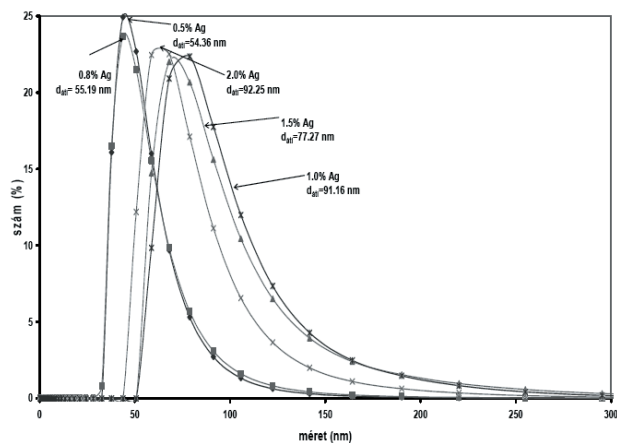
– a nitrogén párhuzamos bevezetése mellett – áramoltatják a mintázandó felületre (pl. szilikon lapra, üvegre, kerámiára, polimer filmre stb.) a nanodiszperziót. A diszperziós közeg az előfűtés ill. a szubsztrát optimális hőmérsékletre állítása révén elpárolog és az ezüst nanorészecskékből pl. a 11. ábrán látható mintázat alakítható ki.³³ A 12. a-c ábrákon a különböző mintákat láthatjuk, amelyeket a Fraunhofer Institute IFAM intézetben (Bréma) állítottunk elő a Szegedi Tudományegyetemmel kötött együttműködési szerződés keretében. A technológia a jövőre nézve nagyon ígéretes, mivel a csúcstechnológia több ágazata igényt tart rá. Így pl. a mikroelektronika, gépkocsi elektronikai ipar, az űrtechnológia és a szenzorok gyártása területén kívánják használni, vagy árucikkek biztonsági címkeit jelenleg már ezzel a technológiával készítik.³³



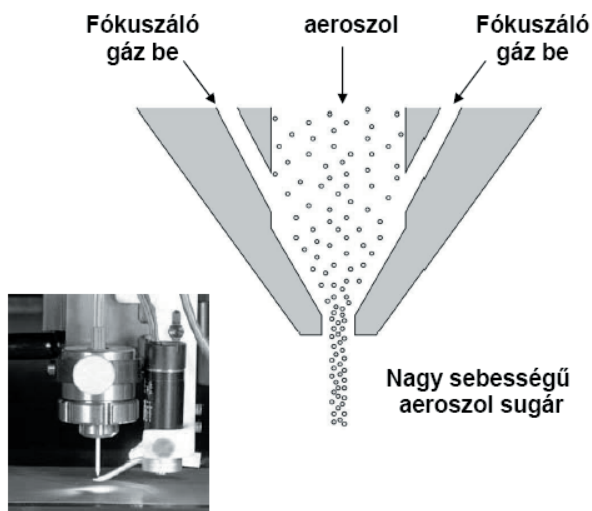
7. Ábra. Az Ag-Au nanorészecske ötvözetekre jellemző abszorbancia vs. hullámhossz függvények és fényképfelvételeik. Az Ag-Au arány 0.25, 0.5, 0.75.



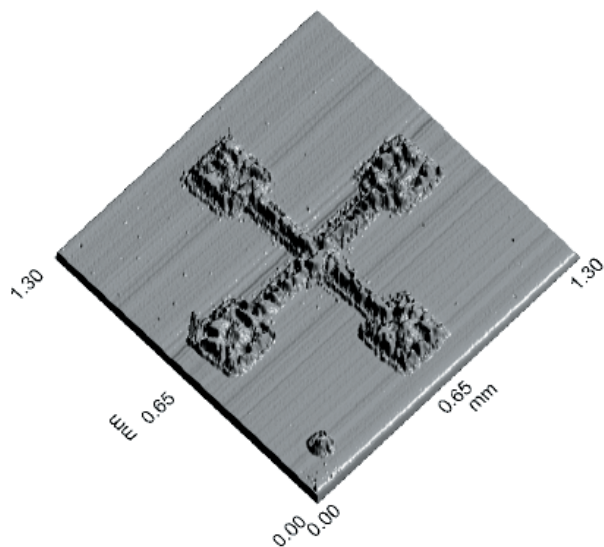
8. Ábra. Ezüst nanorészecskék abszorbanciájának időfüggése $\lambda = 420$ nm-en (a) és a polimer koncentráció befolyása a növekedés kinetikájára (b) poli-vinilalkohol (PVA) és poli-vinilpirolidon (PVP) stabilizáló szerek alkalmazásával.



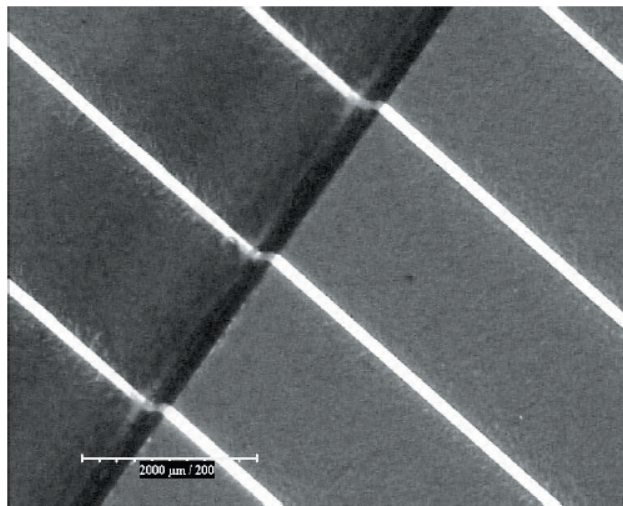
9. Ábra. A vízoldható polymerrel (PVP) stabilizált ezüst nanodiszperziók részecskeméret eloszlásának változása különböző ezüst prekursor koncentrációk esetén ($c_{PVP}=0,4\%$ és $c_{Ag}=0,2-2,0\%$).



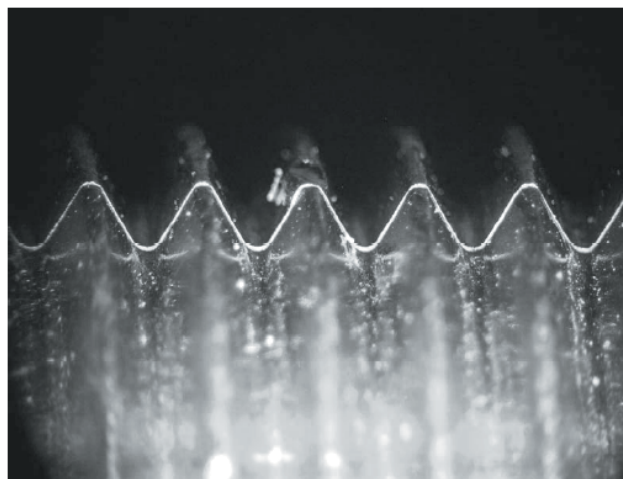
10. Ábra. A maszk nélküli mezoskálás anyag depozíció működési elvének vázlatos sémája: Az aeroszol-sugár nyomtatási technika során alkalmazott nyomtatófej fényképe és sematikus működési elve.



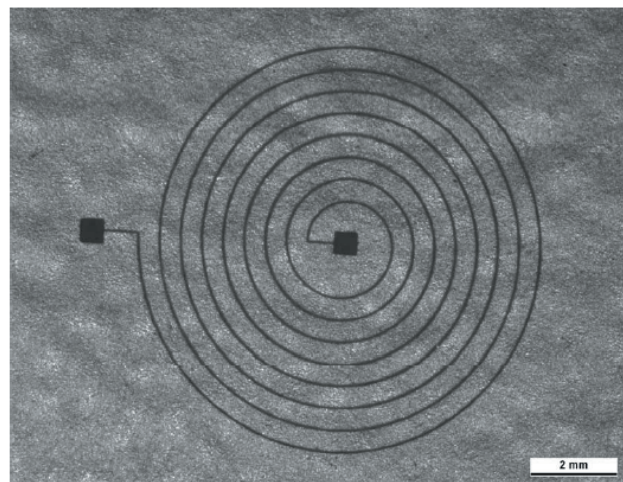
11. Ábra. Ezüst nanodiszperziókból nyomtatott „máltai kereszt” topográfiai jellemzése: A kolloid méretű (átmérő ca. 200 nm) PVP-vel stabilizált ezüst nanorészecskékből készített elektromosan vezető mintázat fényképe. (A „máltai kereszt” átmérője: 1 mm).



12.a Ábra. Ezüst nanorészecskék felhasználásával, aeroszol-sugár nyomtatási technikával készített mintázat nem sík geometriájú hordozó felszínén (lásd $2 \times 90^\circ$ -os törés a hordozó síkjában).



12.b Ábra. Ezüst nanorészecskék felhasználásával, aeroszol-sugár nyomtatási technikával készített komplex szerkezetű mintázat (csavarmentes felület).

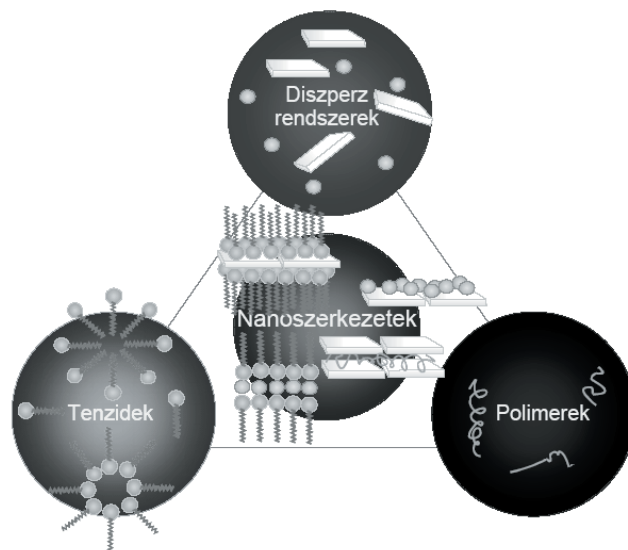


12.c Ábra. Ezüst nanorészecskék felhasználásával, aeroszol-sugár nyomtatási technikával készített mintázat nem sík geometriájú hordozó felszínén (spirál antenna).

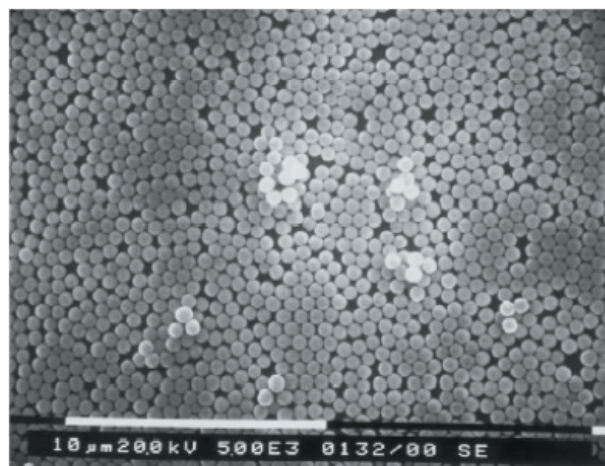
2. A kolloid rendszerek mint önrendeződő tulajdonságú anyagok

A kolloid rendszerek mintegy évszázaddal ezelőtt megállapított (pl. az Ostwald-Buzágh-féle) csoportosítása szerint három fő csoportot különíthetünk el. Az asszociációs kolloidok, amelyek felületaktív anyagokból (tenzidekből) épülnek fel, termodinamikai értelemben egyensúlyi rendszerek. Adott koncentrációnál különböző méretű és alakú ún. micellákat képeznek.³⁴⁻³⁵ Az önrendeződés (micellaképződés) egy adott koncentrációnál (az. ún. kritikus micellaképzési koncentrációnál, cmc) következik be. A micella képződése egy asszociációs egyensúlyi folyamat eredménye.³⁶⁻³⁷ A kolloid rendszerek másik csoportját alkotó polimer oldatok szintén termodinamikai egyensúlyban lévő rendszerek. A különböző oldószerekben oldódó lineáris makromolekulák jól oldódnak és ún. statisztikus gombolyagot képeznek, melyek statisztikus mérete a molekulatömegtől és az oldószer szolvatáló képességétől függ. Méretük néhány tíz nanométertől több száz nanométerig terjedhet. A harmadik csoportot alkotó diszperziós kolloidok, amelyek határfelülettel rendelkeznek, az előző fejezetben már említett kolloid diszperz rendszerek. Mivel felületük a részecskék tömegéhez (térfogatához) viszonyítva nagy, ezért felületükön az előző két, egyensúlyban lévő rendszerektől úgy a tenzideket mint a polimereket képesek megkötni. Ez az adszorpciós folyamat a határfelületi energia csökkenésével jár, ezért önként megy végbe, eljuttatva a képződött összetett rendszert egy termodinamikai értelemben is stabilabb állapotba. Az önrendeződés alapja tehát a szilárd/folyadék ill. a szilárd/gáz határfelületen történő adszorpció, amely a tenzidek és polimerek vonatkozásában általában fizikai adszorpcióval lehetséges. Ha a tenzidek elektromos töltéssel rendelkeznek, vagy a makromolekulás oldatok polielektrolitok, akkor a diszperziós kolloid részecskék felületén elektrosztatikus kötések jöhetnek létre, amelyek rendkívül stabil és összetett (un. hibrid) rendszereket hozhatnak létre. A 13. ábrán az ún. „kolloid háromszögben” mutatjuk be a háromszög csúcsain jelzett három rendszer közötti kölcsönhatások lehetőségeit. Az ábrán bemutatott diszperz rendszereknél érdemes felhívni a figyelmet az anizometrikus nanorészecskékre, amelyek lamellás vagy fibrillás szerkezetű egységek és legalább a tér egy irányában a nanorészecskék mérettartományába esnek. Ha az említett anizometrikus részecskéket (pl. rétegszilikátokat, kettős-hidroxidokat vagy nanocsöveket) az adszorpciós erők a felülethez kapcsolják, akkor az önrendeződés jól orinált és a felülettel párhuzamosan rendeződő lamellás vagy fibrillás szerkezetet képez. Ilyen szerkezettel természetes anyagok és élőlények (pl. kagylók) is rendelkeznek, ill. képződésük (növekedésük) során éppen az önszerveződő képesség alapján fejlődnek. Az említett hibrid szerkezetek általában kétdimenziós kiterjedéssel rendelkeznek és ezért ezeket ultravékony (10-500 nm vastagságú) filmeknek is nevezik. A kétdimenziós rétegek létrehozhatók kényszerített rendeződéssel is, amely a jól ismert Langmuir-féle kísérlethez tartozik. Ebben az esetben szférikus részecskékből is létrehozható kétdimenziós vékony film, amelyek pl. az opál tulajdonságaival rendelkeznek, mivel a látható fényt a hullámhossz függvényben eltérő módon elhajlíja. A fényelhajlás (diffrakció) hasonló módon történik, mint a röntgensugarak elhajlása az atomokon, ezért ezen ultravékony rétegek transzmissziója függ a belső fény hullámhosszától is. A 14. ábrán az ún. Langmuir-Blodgett

módszerrel³⁸ előállított monodiszperz szilika gömbökből készített rétegeket mutatjuk be. A rétegek vastagságát a filmek ismételt felvitelével növeltük és több réteget is sikerült egymásra rétegezni, amely növeli az ún. Langmuir-Blodgett film (ún. LB film) optikai kapcsoló anyagként való alkalmazási lehetőségét. A 15. ábrán látható, hogy a transzmittanciában mérhető hullámhossz minimum ($\lambda = 1200$ nm) a rétegszám növelésével növekszik.³⁸ Ezen rendezett struktúrával rendelkeznek egyes lepkefajok is, melyek szárnyán a fény különböző hullámhosszú komponensei eltérő mértékben elhajlanak, ezért láthatjuk őket pompázó színekben.



13. Ábra. A kolloid háromszög: diszperz rendszerek, tenzidek és kombinációjával előállítható nanoszerkezetek.

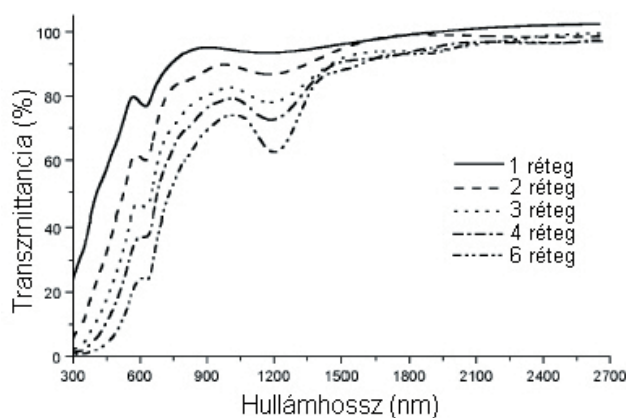


14. Ábra. Metoxilált szilika monodiszperz nanorészecskék hexagonális illeszkedése monorétegben. Pásztázó elektronmikroszkópos (SEM) felvétel.

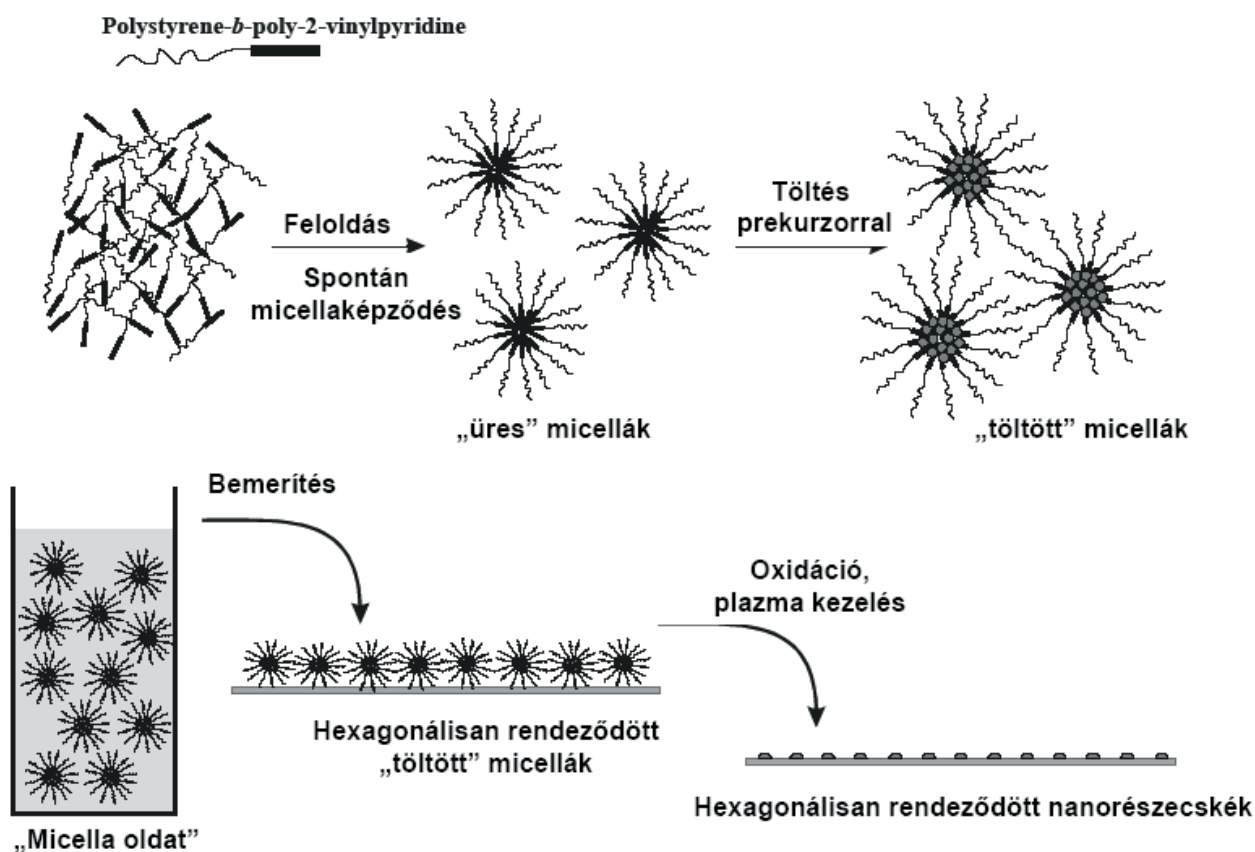
A rendezett nanorészecske szerkezet előállítható egyréteges változatban is, ha pl. diblokk kopolimerekből önszerveződő micellákat állítunk elő, amelyek belsejében fém, vagy fém-oxid nanorészecskéket tudunk preparálni. A diblokk-kopolimer micellában való előállítási módszer lényege az, hogy az organikus közegben (pl. toluolban, ciklohexánban, heptánban) rendeződő micella belsejében lévő ún. „vízmagban” oldjuk fel a nanorészecskék prekursor

ionjait. Ez azt jelenti, hogy diffúziós úton feltöltjük a micella belsejét prekursor ionokkal és ezt az oldatot egy szilícium lap felületére cseppentjük. A felcseppentés után a szerves oldószer elpárolog és a micellák egymástól szabályosan megadott távolságban többnyire hexagonális illeszkedésben, orientáltan helyezkednek el. Ezúton módunk nyílik arra, hogy a micella magokban lévő fémek vagy fémoxidok távolságát a diblokk-kopolimer lánc hosszával szabályozni tudjuk. Ennek következtében a kémiai szerkezet változtatásával lehetőségünk van ún. „mintázott felületi” struktúra kialakítására. A mintázat létrehozását szemléltető 16. ábrán azt mutatjuk be, hogy a micellák felületi elrendeződése után az adott fém prekursorból pl. oxidációs eljárással alakítunk ki cink-oxid nanorészecskéket, amelyek annak következtében jönnek létre a felületen, hogy a szilícium lemezt egy ún. plazma vagy ózonos kezelésnek vetjük alá. A 17. ábrán egy cink-oxid nanorészecskéket tartalmazó atomi erőmikroszkóppal vizsgált felületi szerkezetet mutat be, ahol jól láthatjuk a részecskék hexagonális elrendeződését, a részecskék távolságát, ill. meghatározható a nanorészecskék átmérője ill. magassága is.

A 18. ábrán a fenti technikával egy kobalt-platina mágnesezhető nanorészecskékkal mintázott szilícium lap felületet mutatunk be szintén atomi erőmikroszkópos felvételen.



15. Ábra. A transzmisszió hullámhossz függése: a minimum értékek helye az optikai „tiltott sáv” tulajdonságokat mutatja a $\lambda = 1200$ nm tartományban.

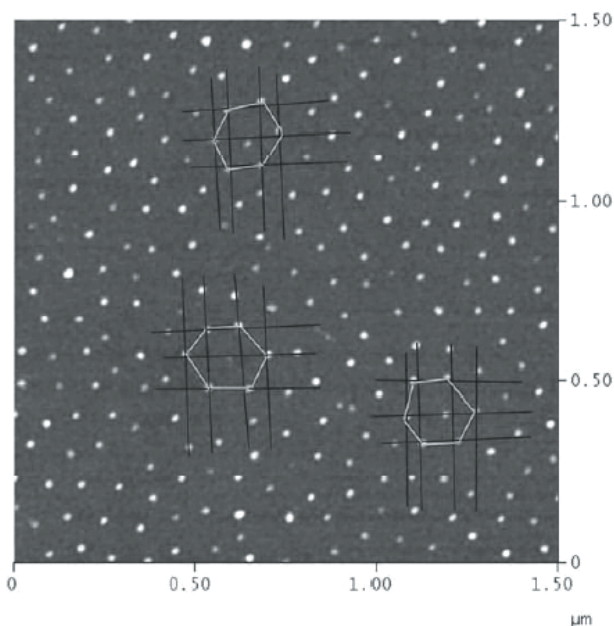


16. Ábra. A hexagonális elrendeződésű mintázat létrehozásának sémája: di-blokk kopolimerekben szintetizált nanorészecskék előállítása és hexagonális rendeződése sík felületen.

3. Anizometrikus lamellás rendszerek mint önszerveződő struktúrák

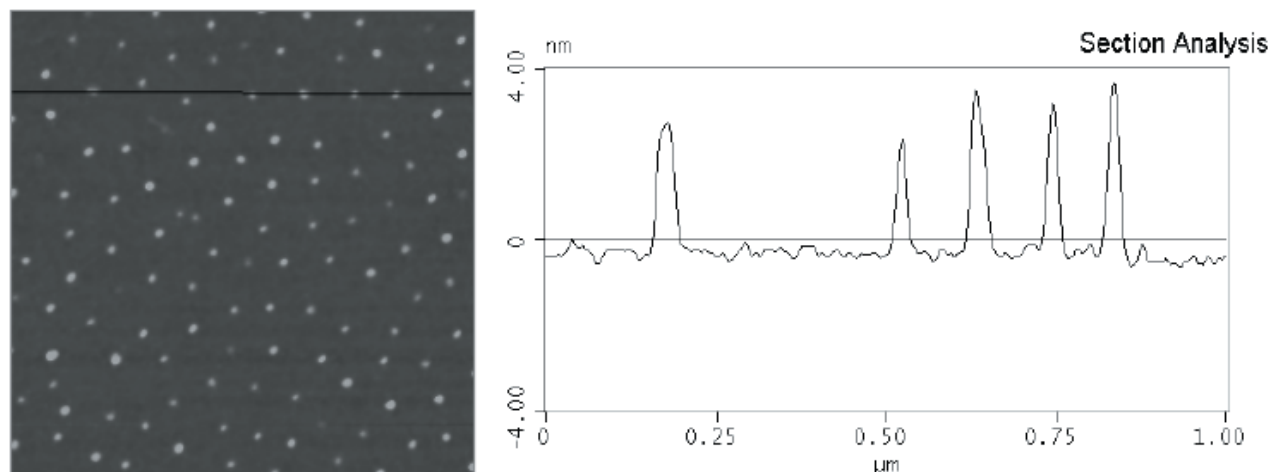
Az anizometrikus koloid részecskék között nagyon gyakoriak azok a lamellás rendszerek, amelyeknél az egyik dimenzióban – ez éppen a lamella vastagsága – tudjuk biztosítani a nanoskálán lévő méretet. Például az

agyagásványok esetén ez közel 1 nm, míg grafit oxidok esetén 0.6 nm. Ugyanakkor a lamellák kiterjedése másik irányban gyakorlatilag azonos a koloid mérettartomány felső határával, mert kiterjedésük 400-500 nm is lehet. Először a grafitból erős oxidációs eljárással előállított grafit-oxid nanolamellák önszerveződő tulajdonságait mutatom be. A grafit réteges szerkezetét a belőle előállított grafit-oxid



17. Ábra. Cink-acetáttal töltött diblokk kopolimer micellákban szintetizált nanorészecskékről készült atomi erőmikroszkópos (AFM) felvétel.

megtartja azzal a lényeges különbséggel, hogy az oxidációs folyamatok következtében az eredetileg hidrofób lamellák tökéletesen hidrófilé alakíthatók. Ez azt jelenti, hogy a grafit oxid felületén kialakuló karboxil- és hidroxil-csoportok valamint a $-C-O-C-$ epoxi-gyűrűk jelenléte miatt vízben tökéletesen hidratálható felület jön létre. Ez a felület különböző pH értékeknél változó mértékben disszociál protonokat, ezért felületi töltéssel is rendelkezik. A felületi töltések biztosítják azt, hogy elektrosztatikus erőterben a lamellák kiválóan tudjanak rendeződni és ezáltal polielektrolitokkal ultravékony nanofilmeik állíthatók elő.³⁹⁻⁴¹ Így pl. a 19. ábrán láthatjuk a negatív felületi töltéssel rendelkező grafit-oxidból kationos polielektrolittal (polidiallammónium-kloriddal, PDDA) előállított szendvics szerkezetről készült fényabszorbanca spektrumokat ill. a spektrumok alapján azt, hogy adott hullámhossznál ($\lambda = 400, 600$ és 800 nm) mérhető abszorbanca (A) hogyan változik a beérkezési ciklusok számának növekedésével. Mivel ebben az esetben az önszerveződő film a 20. ábra szerint egyszerű immerziós technikával állítható elő, láthatjuk, hogy ezen eljárás $n=20-25$ rétegszámig szabályozott orientált szerkezetű ultravékony hibrid nanofilmet hoz létre. A lamellák közé természetesen 2-5 nm átmérőjű nanorészecskéket is bezárhatunk, ha gondoskodunk az

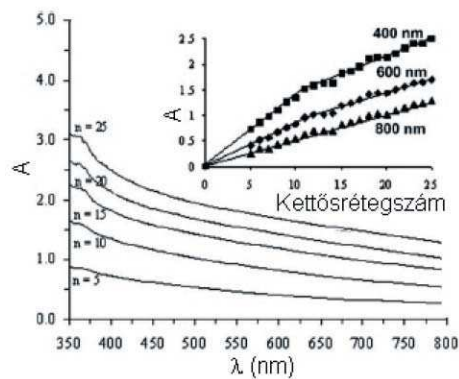


18. Ábra. Co-Pt mágnesezhető nanorészecskék atomi erőmikroszkóppal meghatározott keresztmetszet analízise.

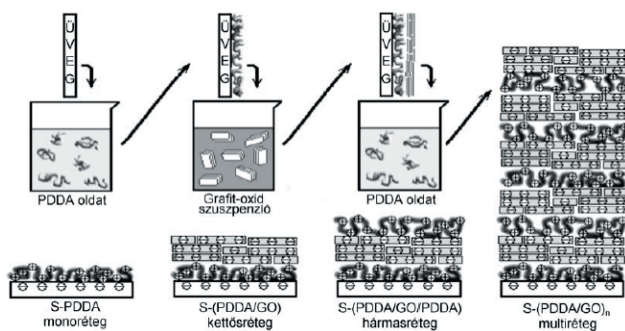
önszerveződő technika alkalmazása során arról, hogy az egymáshoz épülő filmekben a nanorészecskék töltése mindig egymással ellentétes legyen. Így a 21.a ábrán már egy grafit-oxid/PDDA/CdS hibrid film szerkezetet láthatunk. Ezen rendszerek rendezett struktúráját röntgendiffrakciós vizsgálatokkal is bizonyíthatjuk, amelyek a 21.b ábrán láthatók.

A természetes agyagásványok finom frakciói (általában a rétegszilikátok) állandó negatív töltéssel rendelkeznek, mivel felületükön cserepozícióban közismerten egy- és kétértékű kationok találhatók. Lamellavastagságuk közel 1 nm, vagyis kiválóan alkalmasak ultravékony hibrid rendszerek előállítására. Így kationos polimerekkel szintén önszerveződő struktúrákat tudunk előállítani, amelyről a kísérleti eredményeket a 22. ábrán mutatjuk be. Ha az elektrosztatikus kölcsönhatásokat tekintjük alapvetően

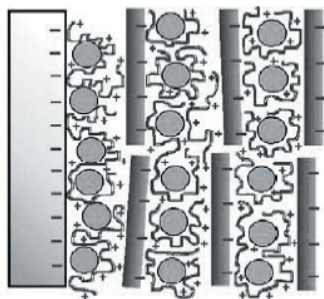
meghatározónak a hibrid struktúrák képződésénél, akkor szervesen kolloidok is alkalmasak ellenkező töltéssel ilyen rendszerek előállításához. A 23. ábrán így a pozitív töltésű cink-oxid (vagy cink-hidroxid) nanorészecskékből negatív töltésű hektorittal készítettünk önrendező filmet, amely egyébként fotokatalizátorként is jól alkalmazható.⁴²⁻⁴³ További variációs lehetőséget jelent, hogy - megváltoztatva a réteges szerkezetű anizometrikus lamella töltését - pl. pozitív töltésű kettős hidroxidokat (LDH) is alkalmazni tudunk hibrid rétegek előállítására. Ebben az esetben természetesen anionos polimer (polisztirol-szulfonát PSS) alkalmas a pozitív töltésű LDH lamellák önszerveződésére.⁴⁴⁻⁴⁶ Ugyanerre a rendszerre kiváló kötőanyagnak bizonyult a negatív töltésű szilika szol is, amely képes az LDH lamellák között kötést létesíteni és változtatható rétegszámú hibrid szerkezetet tudunk létrehozni, amelyet a 24. ábrán mutatunk be.



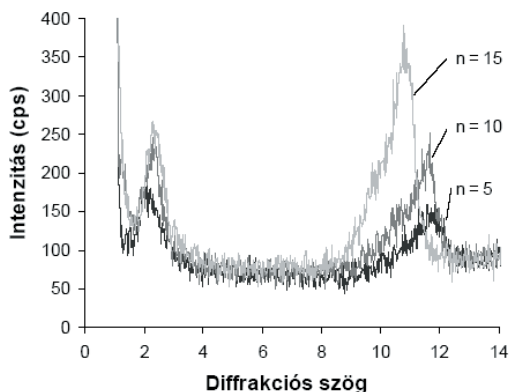
19. Ábra. Grafit-oxid polimer nanohibrid filmek felépítésére jellemző UV-VIS spektrumok és az abszorbancia változása a rétegszámmal különböző hullámhossz ($\lambda = 400, 600$ és 800 nm) értékeknél.



20. Ábra. Grafit-oxid filmek szerkezete és AFM felvétele. A grafit-oxid filmet kationos polielektrolittal (PDDA) stabilizáltuk.



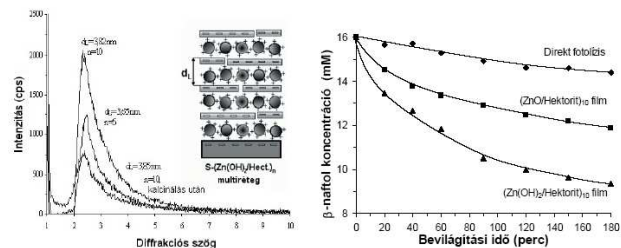
21.a Ábra: Kationos polimerrel és negatív töltésű lamellákkal stabilizált reaktív nanorészecskéket (CdS) tartalmazó hibrid nanofilm szerkezete.



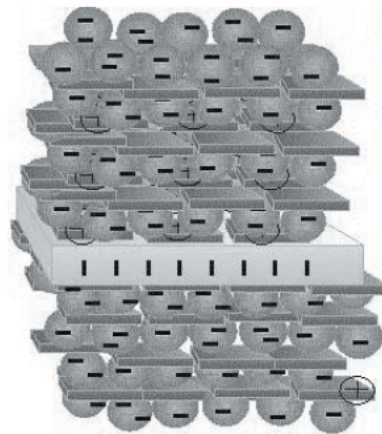
21.b Ábra. A különböző rétegszámú ($n=5, 10, 15$) hibrid nanofilmelek (PDDA/GO/CdS) röntgendiffrakciós felvétele. A Bragg reflexió a GO lamellák közé beépült CdS nanorészecskék rendezett rétegeire utal a $2\theta = 2,5-2,7^\circ$ szögtartományban. A $2\theta = 11,0-11,5^\circ$ tartományban jelentkező csúcs a GO/PVDA rétegekre jellemző távolság.



22. Ábra. Ultravékony hibrid film előállítása kationos polimerből és negatív felületi töltésű agyagásványból.



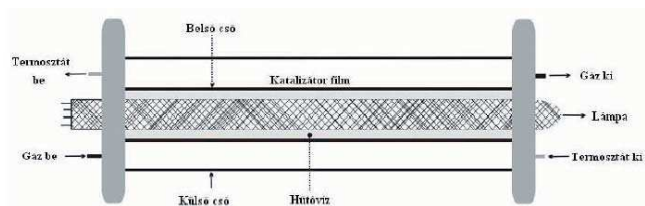
23. Ábra. A ZnO/hectorit hibrid nanofilmelek szerkezete és XRD felvétele. A jobb oldali ábra a β -naftol fotooksidációs lebontására jellemző kinetikai függvény.



24. Ábra. Négy réteg LDH-ből és szilika szolból felépülő hibrid szerkezet üveg lemezen.

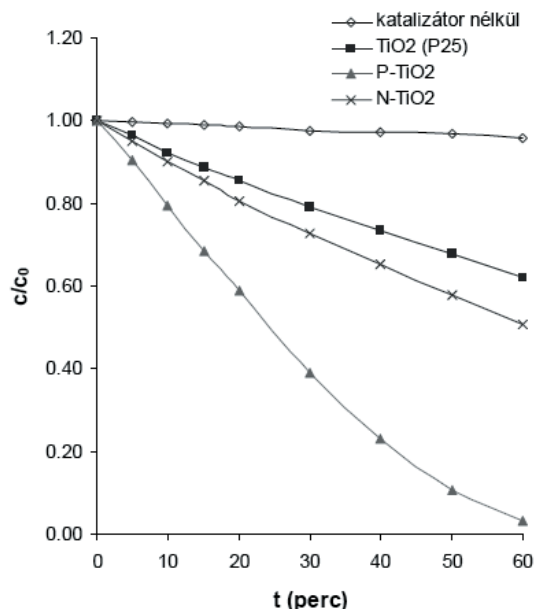
4. Reaktív nanorészecskék és nanohibrid filmek

A reaktív nanorészecskék a gyakorlatban azért fontosak, mert megfelelő felületen (hordozón) alkalmasak arra, hogy felszínükön katalitikus reakciók játszódjanak le. Ez azt jelenti, hogy kvázi kétdimenziós szerkezetű nanofilmekek kell létrehozni, amelyekbe reaktív nanorészecskéket építünk be. Ilyenek lehetnek pl. a heterogén fotokatalízisben használt titán-dioxid nanofilmekek, amelyek pl. üvegfelületen kiválóan katalizálnak különböző fotooksidációs folyamatokat. Így pl. megfelelő színezőanyagok (metilénkék, narancs-akridin stb.) lebonthatók titán-dioxid nanofilmekekkel, amelyek vastagsága $800-900$ nm is lehet. A 25. ábrán a titán-dioxid nanofilmen mutatunk be egy fotokatalitikus reakció lebontásához alkalmas reaktort, amelyben a katalizátor felületén különböző hullámhosszú fénnel való besugárzás hatására fotooksidációs folyamatok játszódnak le. A gyakorlatban azonban elsősorban azon katalizátorok alkalmazására van igény, amelyek nem csak az ultrabolya tartományban gazdag



25. Ábra. Áramlásos rendszerű fotoreaktor, amelynek belső üveghengerének felületén található a katalizátor film. A fényforrás okozta hőfejlődés miatt a reaktort termosztálni kell.

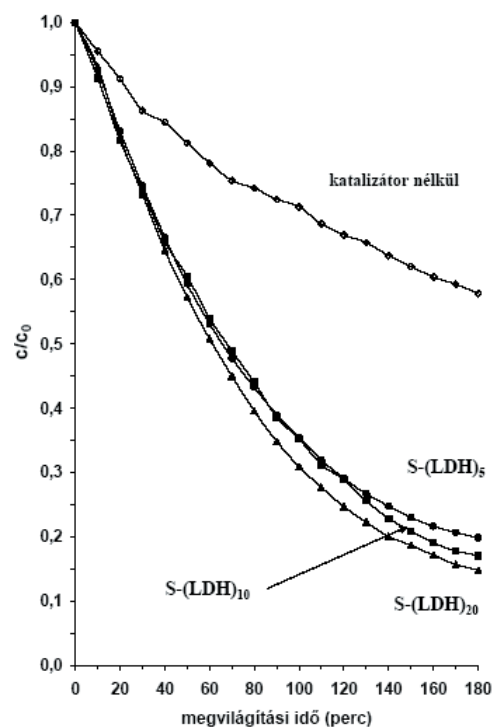
fénnyel gerjeszthetők, hanem nagyobb hullámhosszaknál, $\lambda = 400\text{--}500\text{ nm}$ tartományban is alkalmazhatók. Ez azt jelenti, hogy a környezetvédelem elsősorban a látható fényt részesíti előnyben az élő szervezetre káros UV-sugárzással szemben. Így a kémikus feladata az, hogy megfelelő kolloidkémiai eljárásmoddall (un. szol-gél technológiával) olyan titán-dioxid, cink-oxid nanorészecskéket állítsunk elő, amelyek a látható fény hullámhosszában tartományában is gerjeszthetők. A szol-gél technológiával ezért olyan titán-dioxid nanorészecskéket állítottunk elő foszforral és nitrogénnel történő felületi funkcionálizálással és ezüst nanorészecskékkel történő dotálással, amely a látható fény hullámhossz tartományában jelentős mértékben képes abszorbeálni a fotonokat, ezáltal el tudja indítani azokat a fotokatalitikus reakciókat, amelyek a tiszta titán-dioxid esetében csak az ultraibolya fény hullámhossz tartományában gerjeszthetők. Erre vonatkozóan egy példát az etanol gőz fotokatalitikus bontására mutatunk be, amelyből kitűnik, hogy ha látható fényt alkalmazunk, akkor a foszforral és nitrogénnel módosított (funkcionizált) titán-dioxid felületen a fotokatalitikus folyamat sebessége nagyobb, mint az eredeti titán-dioxid fotokatalizátor felszínén (26.a ábra).



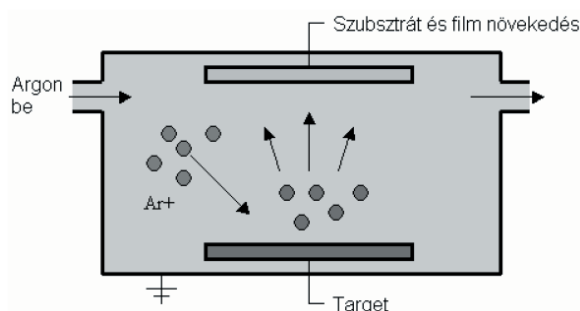
26.a Ábra. Az etanol fotooxidációjára jellemző kinetikai függvények szilárd/gáz határfelületen. Az ábrából kitűnik, hogy a foszfor és nitrogén atomokkal történt felületi funkcionálizálás a reakció sebességét gyorsítja.

A korábbiakban említett kettős hidroxidokból szintén ultravékony fotokatalizátor filmeket állíthatunk elő, amelyeket az első lépésben kettős hidroxidként szintetizálunk. Így, ha cink-alumínium kettős hidroxidot állítunk elő (ZnAl

LDH) és azt önszerveződő technikával hordozó felületén stabilizálunk, akkor olyan nanofilmeket hozhatunk létre, amely a fény hatására a felületén megkötött szerves anyagot lebontani képes (26.b ábra). Ezzel példát mutatunk arra, hogy kolloid részecskékből vagy azok megfelelő kombinációjával olyan (hibrid) nanofilmek állíthatók elő, amelyek a fény hatására öntisztuló tulajdonságokkal rendelkeznek.⁴⁷⁻⁴⁹

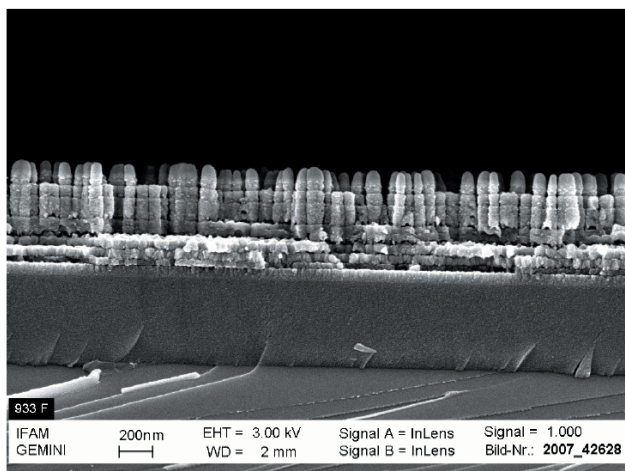


26.b Ábra. Különböző rétegszámú ($n = 5, 10, 20$) bemeztési ciklussal, LbL technikával, Zn:Al réteges kettős hidroxidból készített ultravékony filmek fotokatalitikus hatékonyságának vizsgálata narancs-akridin lebontásával szilárd/folyadék határfelületen.

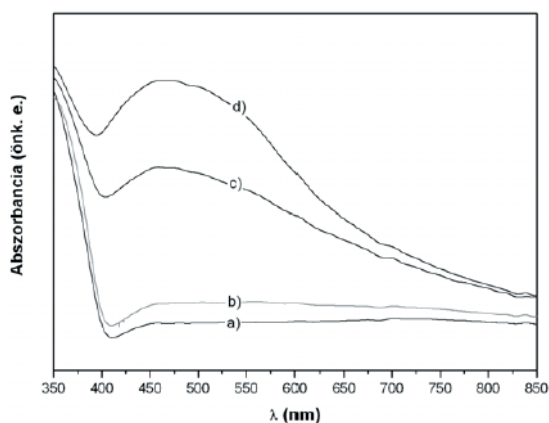


27. Ábra. A rádiófrekvenciás porlasztás elve ultravékony hibrid nanofilmek előállításához.

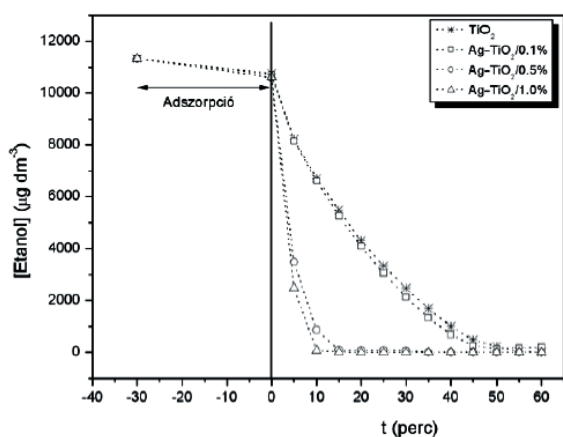
Reaktív nanorészecskék készíthetők ún. rádiófrekvenciás katód porlasztással is, amint ezt vázlatosan a 27. ábrán mutatjuk be. Ezen eljárásnál a cink-oxid nanorészecskéket és a rögzítő polielektrolitot váltakozva „porlasztjuk” a felületre, amelyről készített pásztázó elektronmikroszkópos képet a 28. ábrán mutatjuk be. Látható, hogy a részecskék növekedése a ciklusok számával arányos és az eredetileg anizometrikus részecskékhöz képest nanoméretű cink-oxid oszlopok keletkeznek a felületen, amely fotokatalitikusan aktív tulajdonságokat mutat.



28. Ábra. Tíz réteges cink-oxid/poliakril-sav ultravékony film pásztázó elektronmikroszkópos felvétele. A rétegvastagság= 750 nm.



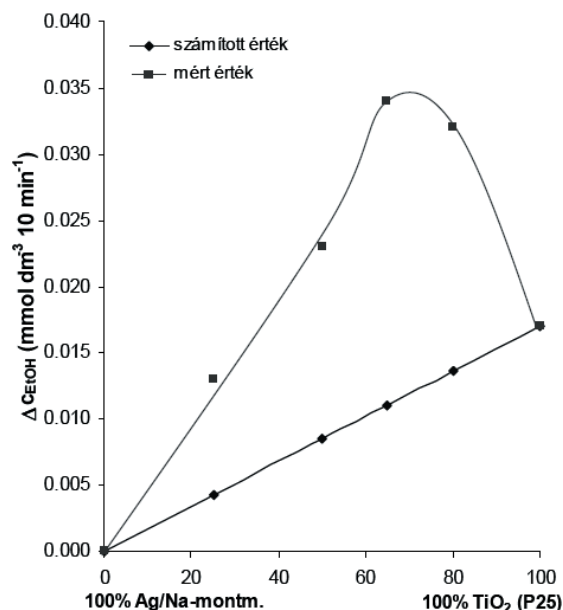
29. Ábra. (a) TiO₂ és különböző ezüsttartalmú Ag-TiO₂ diffúz reflexiós UV-VIS spektrumai: (b) 0,1 %; (c) 0,5 %; (d) 1,0 %.



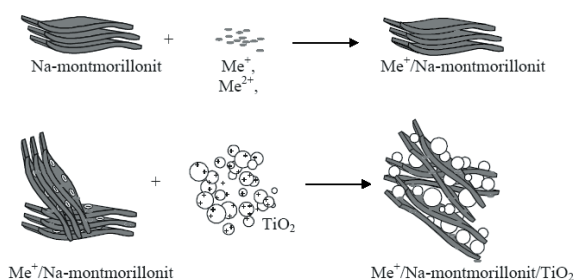
30. Ábra. Az etanol fotooxidációja módosítatlan TiO₂-on és különböző mértékben dotált ezüst nanorészecskék hatására.

A reaktivitás nagy mértékben növelhető, ha nemesfémeket vagy átmeneti fémeket viszünk fel a nanorészecske felületére. Kiválóan bizonyult az ezüsttel való dotálás, ami azt jelenti, hogy 0.05-0.1 % mennyiségben elegendő az ezüst felvitele a felületre, amelyet fotoredukcióval hajtunk végre pl. titán-dioxid felületén. Az erről készült spektrumokat a 29. ábrán mutatjuk be, amelyből kitűnik, hogy az ezüsttel való dotálás – amely önmagában már megszínezi a titán-dioxid felületét a keletkező ezüst oxid nanorészecskék miatt – jelentősen

megnöveli a látható fény hullámhossz tartományában a fotonok abszorbanciáját, ezáltal kiváló fotokatalizátornak bizonyult. Erről tanúskodik a 30. ábra, ahol az etanol gőz fotokatalitikus oxidációjára vonatkozó kísérletek azt mutatják, hogy az ezüsttel módosított katalizátor hatékonyabb, mint az eredeti titán-dioxid.⁵⁰⁻⁵¹ Lényegében a felület szerkezete döntő abban a vonatkozásban, hogy a felületi dotálás vagy funkcionizálás milyen mértékben változtatja meg a fotokatalizátor tulajdonságait. Ezt kiválóan tudjuk minősíteni röntgen fotoelektron spektroszkópiás vizsgálatokkal (XPS), amelyekből megállapítható a felszínen lévő kémiai összetétel. Így pl. a foszforral funkcionizált titán-dioxid felületekről megállapítottuk, hogy a foszfor vegyületek a felszíni régiókban feldúsulnak és jóval nagyobb a koncentrációjuk, mint a réteg belsejében.⁵²⁻⁵³



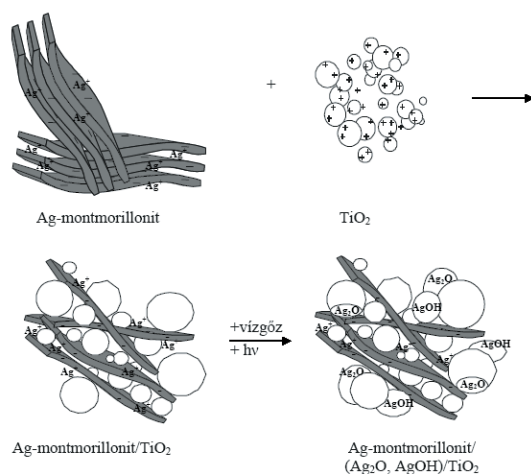
31. Ábra. A 10 perces lebontási időnél regisztrált elbontott etanol koncentrációjának változása az Ag/Na-montmorillonit és TiO₂ összetétel függvényében. Az ábrán jól látszik, hogy a szinergikus hatás 60-80 %-os TiO₂ összetételnél maximális.



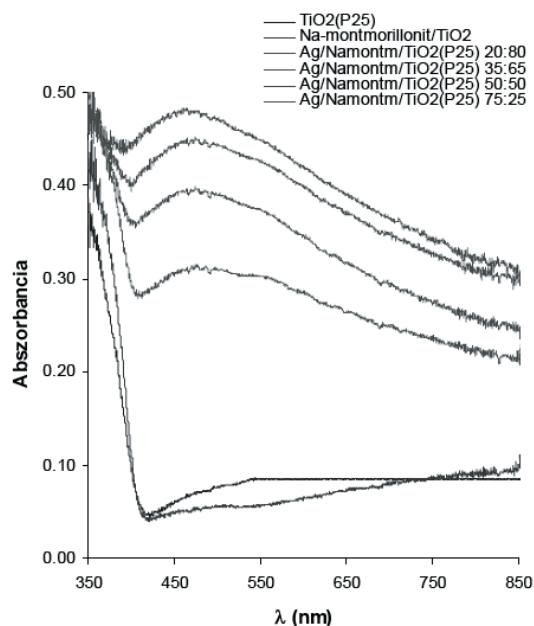
32.a Ábra. Reaktív hibrid nanofilmek előállításának sémája.

A továbbiakban egy olyan nanorészecske felületmódosítási eljárást dolgoztunk ki, amelynél nem közvetlenül a fotokatalizátor felületére választjuk le pl. fotoredukcióval az ezüst nanorészecskéket, hanem az ezüstöt ionos formában a katalizátor hordozó felületére pl. rétegszilikát felületen mint katalizátor hordozón adszorbeáltatjuk. Ez azt jelenti, hogy első lépésként egy ioncsere reakcióval a dotációhoz szükséges fémeket a hordozó felületén kötjük meg, majd az ily módon átalakított fém rétegszilikáton (pl. ezüst montmorilloniton) elektrosztatikus erőkkel pl. heterokoagulációs folyamatban

megkötjük a titán-dioxid nanorészecskéket. Így előállítunk egy olyan ezüst-montmorillonit/TiO₂ nanokompozitot, amely kiváló fotokatalitikus aktivitással rendelkezik.⁵⁴⁻⁵⁵



32.b Ábra. Ezüst ionok migrációja a szilikát lamellák felületén a hibrid nanofilmelekben.



33. Ábra. Az ezüst/rétegszilikát/TiO₂ hibrid filmek diffúz reflexiós spektrumai.

Az erre vonatkozó eredményeket a 31. ábrán mutatjuk be. Az ábrából kitűnik, hogy az ezüst-montmorillonit jelenléte nagy mértékben gyorsítja a fotooxidációs lebontási folyamatot, amelynek oka az, hogy egyrészt a lebontandó szerves anyag jól adszorbeálódik a hordozó felületén, ezáltal mint adszorptívum felhalmozódik a fotokatalizátor környezetében, másrészt a montmorillonit felszínén lévő ezüst ionok migrációval a titán-dioxid felületére juthatnak, ahol kiválthatják ugyanazt a lebontási sebesség gyorsító hatást, mint azt már korábban bemutattuk. Az ábrán a kísérleti adatok a maximum környezetében jelentős szinergikus fotokatalitikus hatást mutatnak.

Az erre vonatkozó sematikus rajzot a 32.a ábrán láthatjuk. Az ezüst-ionok migrációjára vonatkozó feltételezésünket alátámasztják az XPS vizsgálatok is, ahol kimutatható, hogy

az ezüst ill. ezüst-oxid jelen van a hordozó ill. a titán-dioxid felületén is⁵⁵ (32.b ábra).

A 33. ábrán az az Ag-montmorillonit/TiO₂ hibrid nanofilmelek diffúz reflexiós UV-Vis spektrumai azt mutatják, hogy az ezüst nanorészecskék jelenléte lényegesen megnöveli a látható fény hullámhossz tartományában a fotonok abszorpciáját, ami elősegíti a fotokatalitikus aktivitás növekedését.

5. Hibrid nanofilmelek optikai interferenciai tulajdonságai, a rétegvastagság meghatározási lehetőségei

Cink-oxid/polimer hibrid nanofilmelek elő önszerveződő technikával, amelyek interferencia jelenségeket mutatnak a szinte tökéletes rendezettség következtében. Ez azt jelenti, hogy különböző megfigyelési szögekben vizsgálva a filmet, különböző színű fényt reflektálnak a nanorétegek. Az interferencia jelenség mérésére egy száloptikás mérőrendszert fejlesztettünk ki, amely lényege az, hogy különböző szögek alatt fel tudjuk venni a helyérzékeny optikai detektorral a teljes spektrumot és így módon a reflexió intenzitását tudjuk előállítani a fény hullámhosszában függvényében.⁵⁶

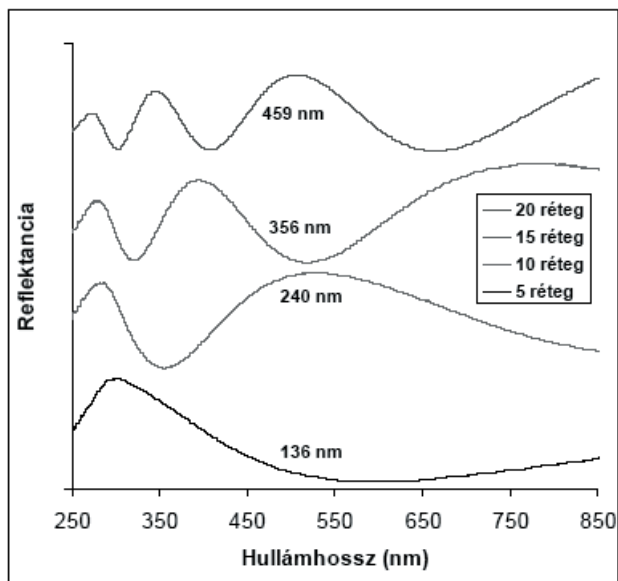
Mivel a hibrid nanorétegek szerkezeti felépítésénél legalább két különböző törésmutatójú anyaggal kell számolnunk, az adott hullámhosszú fény reflexiójára vonatkozó összefüggés az alábbiak szerint használható a rétegvastagságának számítására:⁵⁶

$$2 \cdot d \cdot \sqrt{n(\lambda)^2 - \sin^2 \alpha} = \left(m + \frac{1}{2}\right) \cdot \lambda \Rightarrow \text{Maximum-helyek (1)}$$

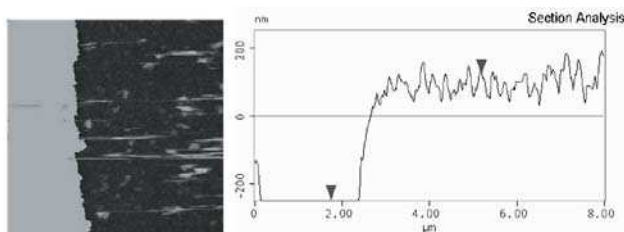
$$2 \cdot d \cdot \sqrt{n(\lambda)^2 - \sin^2 \alpha} = m \cdot \lambda \Rightarrow \text{Minimum-helyek (2),}$$

ahol d a rétegvastagság, $n(\lambda)$ a törésmutató, α a beesési szög, m pedig az interferencia rendje.

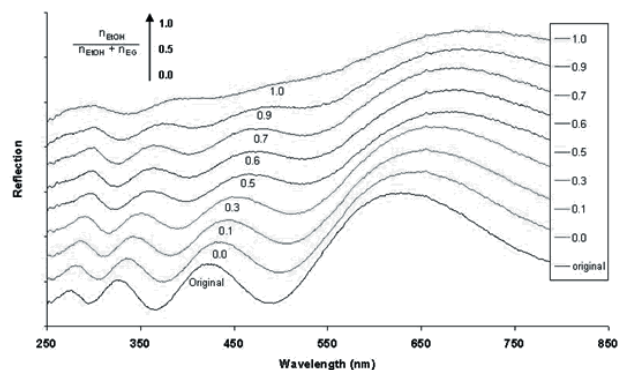
Az erre vonatkozó reflexiós spektrumok a 34. ábrán láthatók, ahol a cink-oxid/PSS szendvics szerkezetek számának növekedésével egyre több reflexiós maximum észlelhető, amelyek pozíciójából kiszámítható az általunk preparált hibrid nanofilmelek vastagsága. Ezen számítások szerint a rétegvastagság $t = 136\text{--}459$ nm között változik a bemelegítési ciklusok számától függően. Számításainkat ellenőrizni tudjuk atomi erőmikroszkópiával oly módon, hogy egy mechanikai vágás következtében meg tudjuk mérni azon „lépcsőmagasságát”, amely a film vastagságának felel meg. A 35. ábrán ilyen AFM felvételt láthatunk, amellyel igazolható, hogy az optikai módszerrel meghatározott rétegvastagság számításunk helyesnek bizonyult. Ha ezen felületekre pl. vízgőzt vagy alkohol gőzt adszorbeáltatunk, a rétegvastagság növekedés és a törésmutató megváltozása miatt az interferencia spektrumokban színeltolódás tapasztalható, amelyet a 36. ábrán láthatunk. Az ábrából kitűnik, hogy a növekvő relatív gőznyomás függvényében a reflexiós maximum hullámhossza $\Delta\lambda = 50$ nm-rel változik. Ezen adatsorból tulajdonképpen az abszorbeált gőzök mennyiségére tudunk következtetni optikai interferencia mérésével.⁵⁶



34. Ábra. Az $n = 5, 10, 15, 20$ rétegű ZnO/PSS nanofilmek reflexiói és a számított rétegvastagságok.



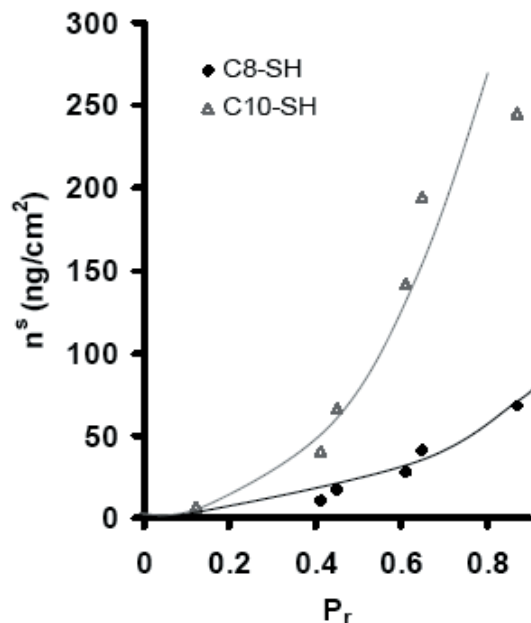
35. Ábra. Az $n = 20$ rétegű ZnO/PSS nanofilm rétegvastagságának meghatározása AFM méréssel történő keresztmetszet analízissel ($d = 443$ nm)



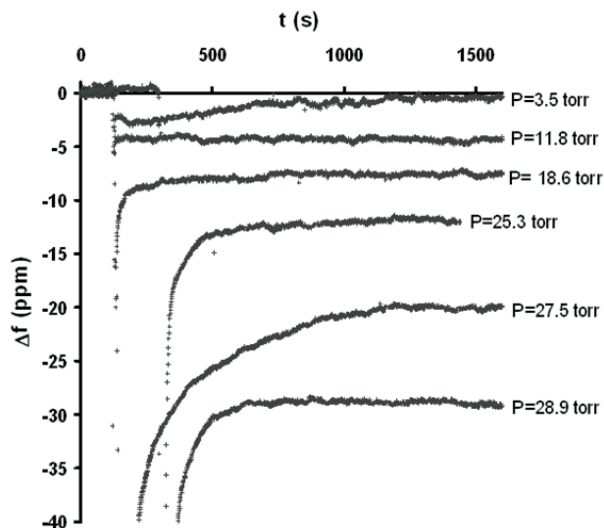
36. Ábra. A reflexió-spektrumok eltolódása a törésmutató növekedés következtében az alkohol-gőz adszorpciójának hatására.

6. A funkcionáliszt arany nanorészecskék és filmek tulajdonságai

Az arany nanorészecskék felülete különböző lánc hosszúságú alkil-tiol származékokkal módosítható, melynek következtében ha az arany nanorészecskékből tömör filmet hozunk létre, ezen filmekbe a környezetben lévő organikus gőzök behatolnak ill. adszorbeálódnak. Ennek oka az, hogy a felületi funkcionálisztás következtében hidrofóbba vált arany felületén az organikus gőzök (toluol, szén-tetraklorid) megkötődnek.^{30,31}



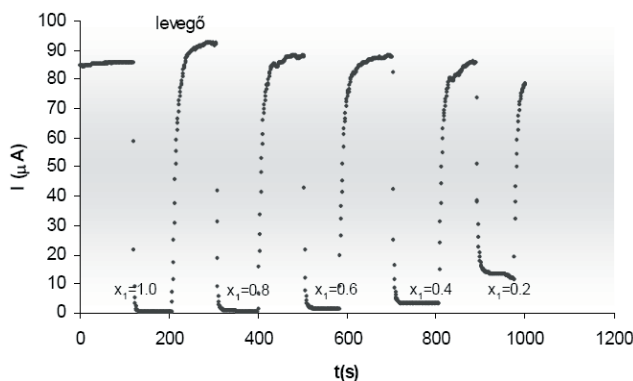
37. ábra: A QCM mérleggel meghatározott adszorbeált toluol mennyiségének változása a relatív gőznyomás függvényében oktán-tiollal és dekan-tiollal funkcionáliszt arany film felületén.



38. Ábra. A toluol gőzök adszorpciójának mérése oktán-tiollal módosított arany felületen QCM technika alkalmazásával. A rezgési frekvencia eltolódásának (Δf) változása különböző parciális nyomásoknál.

Az adszorpció kvantitatív meghatározása lehetséges a sík aranyfelületen, nevezetesen abban az esetben, ha a rezgő kvarckristály felületét arannyal borítjuk és ezen arany film felszínét az előbb említett alkil-tiol származékokkal funkcionálisztjuk.²³⁻²⁶ A 37. ábrán az oktán- ill. dekan-tiollal módosított arany felületén meghatározott adszorpció izotermákat láthatjuk, amelyekből kitűnik, hogy kis relatív gőznyomásoknál az adszorpció mértéke csekély, vagyis a BET osztályozás szerint III. típusú izotermákat kapunk. Az adszorpció izotermák adatait a kvarckristály mikromérlegen történő mérésekből számítottuk a rezgési frekvencia csökkenésének (Δf) mértékéből (38. ábra). Az adszorpció mérésekkel párhuzamosan ugyanazon tiol származékokkal funkcionáliszt arany nanorészecskéket vittünk fel interdigitális mikroelektrodok felületére, ahol

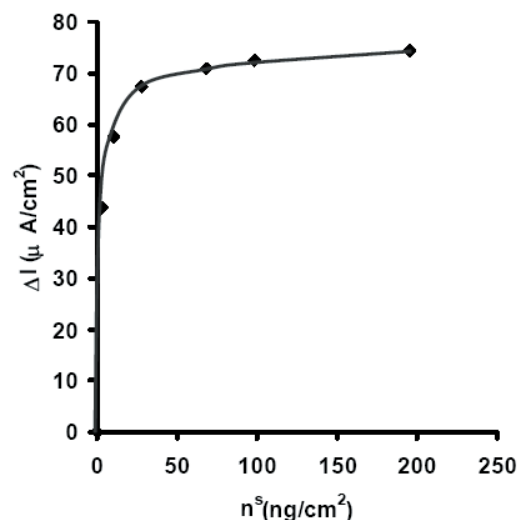
az egyes elektródák közötti arany nanorészecskék felületén szintén adszorbeálódnak az említett organikus gőzök. Az adszorpció következtében az arany nanorészecskék közötti távolság kis mértékben növekszik, aminek következtében a rendszer ellenállása jelentősen növekedni fog, ami a mérési adatokat tekintve az áramerősség csökkenését jelenti. A 39. ábrán látható az áramerősség változása a különböző gőznyomású organikus gőzökkel való expozíció következményeként. Ezen áramerősség csökkenésekből számított adatokat összevetettük az adszorpciós izotermákból kapott eredményekkel és megállapítottuk a kapcsolat létét és jellegét az adszorbeált anyagmennyiség és a mérhető áramerősség változás között. A 40. ábrából világosan kitűnik, hogy igen kis mennyiség adszorpciója jelentős áramerősség változást eredményez, amely arra utal, hogy az általunk előállított arany szenzor rendszer kifejezetten csak a kis nyomástartományokban érzékeny, mivel még ezen nyomásnál nem értük el a monomolekulás borítottságot az adszorpciós rétegben. Amennyiben további adszorpciós rétegek alakulnak ki – vagyis az adszorbeált anyagmennyiség 40-50 ng/cm² értéket elér – az áramerősség nem mutat további lényeges változást, mivel a polimolekulás adszorpciós rétegek jelenléte már nem befolyásolja a szenzor vezetőképességét. Ez azt jelenti, hogy az általunk előállított és interdigitális elektród felületén létrehozott funkcionáliszt arany nanorészecskék egymás közötti távolságát az adszorbeált anyagmennyiség a monomolekulás borítottság alatti tartományban érzékenyen befolyásolja, ezért a bemutatott szenzor kis mennyiségű organikus gőzök levegőben való kimutatására alkalmas. Az interdigitális mikroelektród felületén preparált arany szenzorok érzékenysége látható a 41. ábrán, amelyből kiderül, hogy a relatív ellenállás változása szintén a kis gőznyomás tartományban jelentős.



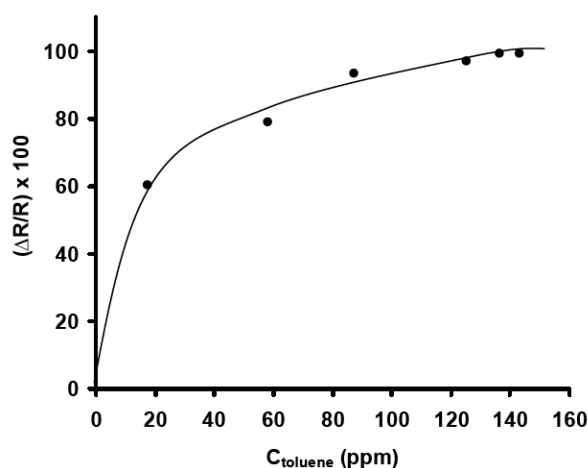
39. Ábra. Az áramerősség változása funkcionáliszt arany nanorészecskéken toluol gőz adszorpciójának hatására a QCM-el meghatározott adszorbeált mennyiség függvényében.

Az arany felületére biológiailag aktív anyagok is megkötődhetnek, amelyek az ún. „bionano” rendszerek tulajdonságainak vizsgálata szempontjából alapvetően fontosak. Ha pl. az arany nanorészecskék aggregációját elektrolittal elősegítjük, akkor az arany nanorészecskékre jellemző ún. plazmon rezonancia maximum helye jelentősen eltolódik a nagyobb hullámhosszak felé, ahogy a 42. ábrán is látható. A ciszteinnel történő felület-módosítás hasonló hatást vált ki, de csak abban a pH tartományban, amelyenél létre tud jönni az aggregáció a részecskefelületet borító aminosavak közötti elektrosztatikus kölcsönhatások

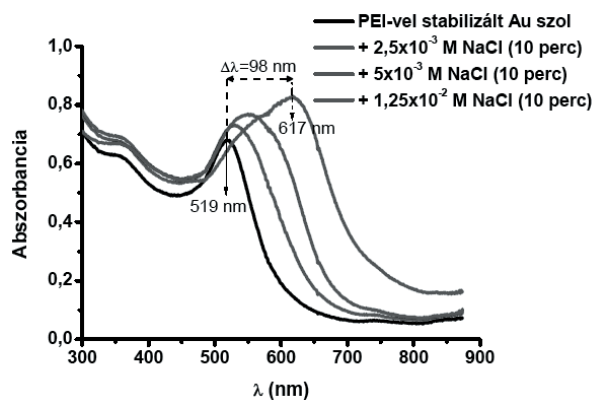
miatt ($-\text{COO}^-$ - $(^+)\text{H}_3\text{N}-$), amelyet az arany nanorészecskék aggregációjával detektálni tudunk. A 43. ábrán látható, hogy pH= 3.0 értéknél az 525 nm-nél jelentkező kezdeti maximum 733 nm-re vándorol 30 perc reakció idő alatt.



40. Ábra. Az oktán-tiollal módosított arany nanorészecskéből felépített mikroelektródon meghatározott szenzor válaszjelei (áramerősség változások) különböző parciális gőznyomásokon.

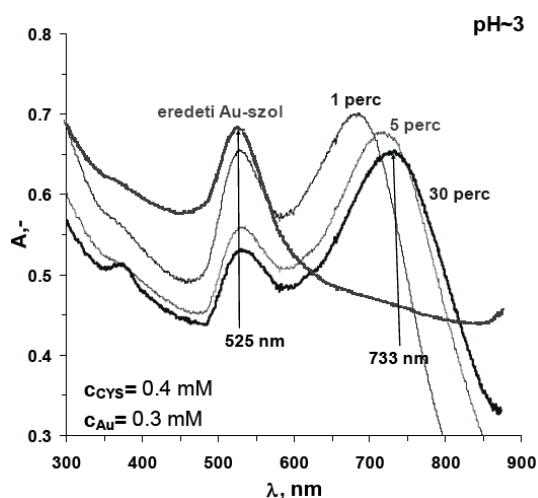


41. Ábra. Az interdigitális mikroelektród arany szenzorok relatív érzékenysége különböző toluol gőznyomásokon.

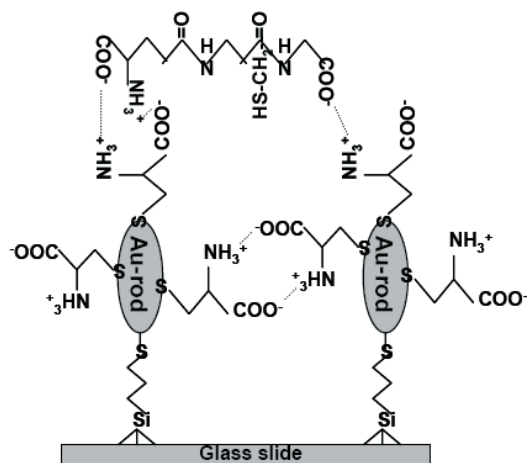


42. Ábra. A poli-etilén-iminnel stabilizált arany nanorészecskék aggregációja különböző elektrolit koncentrációknál 10 perces várakozási idő után.

A biológiailag aktív anyagok felületi megkötését kétdimenzióban is meg tudjuk valósítani, ha egy üveglemez felszínét 3-merkaptopropil-trimetoxiszilánnal módosítjuk, majd ezen felülethez arany nanorészecskéket kapcsolunk. Az arany nanorészecskéken további arany prekursor adagolással arany nanorudakat tudunk növesztetni, amelyek 40 perc után akár 100-200 nm hosszúságot is elérnek (44. ábra). Ezen felületen megkötött arany nanorudakra az előzőekhez hasonlóan kapcsolni tudunk felületmódosítással cisztein molekulákat, amelyek a glutationnal kölcsönhatásba kerülnek és a plazmon rezonancia maximum értéke szintén eltolódást mutat. Ezáltal megvalósítható a kétdimenziós rendszerben a biológiailag aktív anyagok, aminosavak és peptidek kimutatásaegyszerű optikai módszerrel (45. ábra).



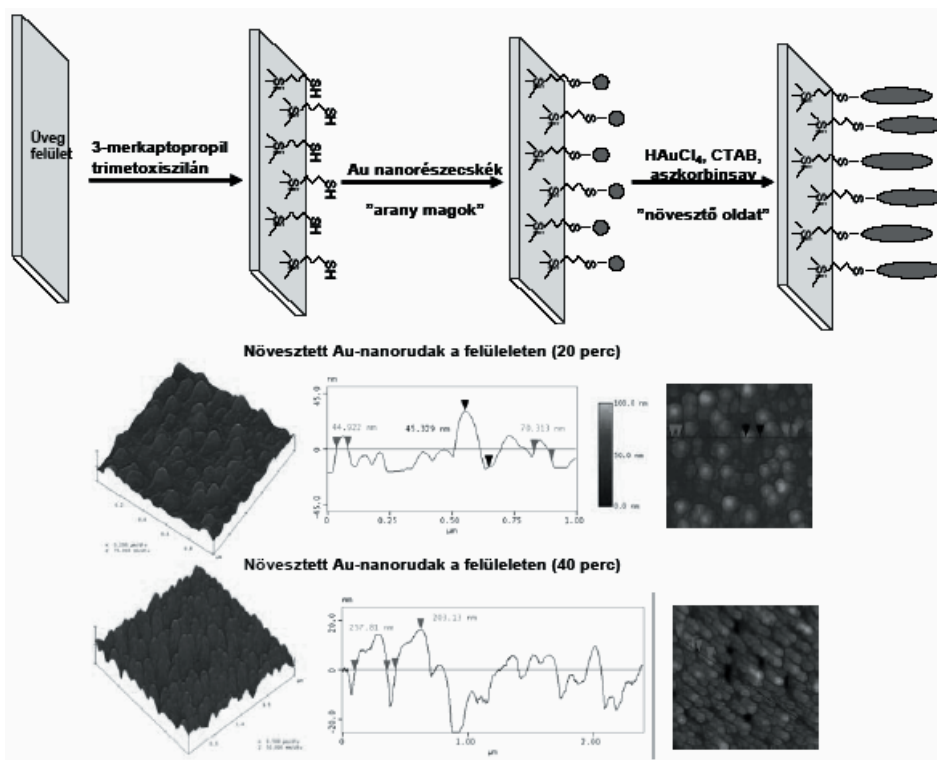
43. Ábra. A cisztein sav-bázis kölcsönhatásra jellemző abszorbancia spektrum bemutatása ciszteinnel funkcionalizált arany nanorészecskéken pH=3-nál.



45. Ábra. A szilánizált üvegfelületen növesztett arany nanorudak (átmérő: 100 nm, hosszúság: 220 nm) funkcionálizálása ciszteinnel és glutationnal való kölcsönhatásának sematikus ábrája.

Összefoglalás

A koloidok, mint a nanométeres skálán létező anyagok nagy felületi energiájuk miatt elektrosztatikus kölcsönhatásokkal, vagy fizikai adszorpcióval képesek önszervező struktúrákat létrehozni. A koloid rendszereket alkotó három fontos anyagcsoport - diszperz rendszerek, makromolekulák és tenzidek – megfelelő társításával nanoszerkezetű fém-oxidok, önrendezőző filmek, amelyekből fotokatalitikus tulajdonságaik miatt kiváló öntisztuló és reaktív felületek hozhatók létre. A nemesfémek (arany, ezüst), mint plazmonikus anyagok kölcsönhatásba kerülnek a biomolekulákkal (peptidekkel és aminosavakkal) és



44. Ábra. A szilánizált üvegfelületen növesztett arany nanorudak (átmérő: 100 nm, hosszúság: 220 nm) növesztéséről készített atomi erőmikroszkópiás (AFM) felvétel.

az nanorészecske aggregáció optikai módszerekkel jól követhető. A funkcionalizált felületű arany és ezüst nanorészecskékből szenzorok készíthetők

Köszönetnyilvánítás

A fenti eredmények, amelyek az elmúlt hat év kutatómunkáját foglalják össze lényegében több évtizedes kutatómunkára épültek, ezért köszönetet mondok néhai Szántó Ferenc professzornak, egykori tanszékvezetőmnek, Nagy Lajos György professzornak, akivel a szilárd-folyadék határfelületek termodinamikája területén két évtizedet dolgozhattam együtt és Schay Géza akadémikusnak, akitől a határfelületi termodinamika és elegyadszorpció alapjait megtanultam.

Köszönettel tartozom Armin Weiss (LMU München) és Gerhard Lagaly professzoroknak (Univ. Kiel), akikről a rétegszilikátok felületi és kolloidkémiaját megtanultam és segítettek abban, hogy bekerüljek a nemzetközi szakmai közéletbe.

Külön köszönettel tartozom Fendler János professzornak – aki 2007-ben júliusában váratlanul elhunyt – azért a rendkívül időszerű tanácsáért amelyet a 90-es évek elején Magyarországra látogatva hangoztatott, hogy a kolloidkémia a nanotechnológia alapja.

A Szegedi Tudományegyetem Kolloidkémiai Tanszékén az elmúlt két évtizedben sikerült a tanszéki kutatási profilját a korszerű kolloidkémia bázisán a nanotechnológia irányába állítani, amely hozzájárult ahhoz, hogy létrehozhattuk a Fizikai Kémiai és Anyagtudományi Tanszéket és Penke Botond akadémikussal együtt dolgozhatunk az MTA által támogatott kutatócsoportban. Ehhez rendkívül nagy segítséget nyújtottak az alábbi munkatársak, akik nálam több éven keresztül dolgoztak: Regdon Ibolya PhD, Turi László, Haraszi Tamás PhD, Szűcs Anna PhD, Pernyeszi Timea PhD, Mogyorósi Károly PhD, Németh József PhD, Patakfalvi Rita PhD, Papp Szilvia PhD, Kun Róbert PhD, Körösi László PhD, Hornok Viktória, Aradi Tamás, Molnár Nikolett, Pál Edit PhD, Majzik Andrea PdD, Janovák László PhD, Szalmáné Ménesi Judit és Sebők Dániel.

Köszönettel tartozok a tanszéki kollégáknak: Tombácz Etelka DSc. egyetemi tanárnak, Király Zoltán PhD egyetemi docensnek, Szekeres Márta PhD egyetemi adjunktusnak, Patzkó Ágnes Dr.rer. nat. egyetemi adjunktusnak és Szabó Tamás PhD egyetemi tanársegédnek.

Kutató munkámat nagymértékben segítette a laboratóriumi munkákban Ráczné Kuhn Klára és az adminisztrációban Lagdáné Szélpál Éva, akik nélkül a fenti eredményeket nem érhettem volna el.

Ezúton mondok hálás köszönetet a Kémiai Tudományok Osztálya minden tagjának, hogy rendes taggá való választásomat támogatta és megköszönöm családom, feleségem és gyermekeim megértését valamint türelmüket és támogatásukat, amikor nélkülözniük kellett a kutatásba belefeledkezett családfő jelenlétét.

Irodalomjegyzék

- Ostwald, W. *Die Welt der Vernachlässigten Dimensionen*, Verlag von Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig, **1916**.
- Feynman, R. *There's Plenty of room at the bottom: An invitation to enter a new field of physics*, in: Eng. Sci., **1960**, February Issue.
- Wang, Y.; Herron, N. *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 525-532.
- Nozik, A. J.; Williams, F.; Nenadovic, M. T.; Rajh, T.; Micic, O. I. *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 397-399.
- Rossetti, R.; Hull, R.; Gibson, J. M.; Brus, L. E. *J. Chem. Phys.* **1985**, 82, 552-559.
- Brus, L. *J. Phys. Chem.* **1986**, 90, 2355-2560.
- Horváth, A.; Beck, A.; Sárkány, A.; Koppány, Zs.; Szűcs, A.; Dékány, I.; Horváth, Z.E.; Gucci, L. *Solid State Ionics* **2001**, 141-142, 147-152.
- Szöllösi, Gy.; Kun, I.; Mastalir, Á.; Bartók, M.; Dékány, I. *Solid State Ionics* **2001**, 141-142, 273-278.
- Mastalir, Á.; Király, Z.; Dékány, I.; Bartók, M. *Coll. Surf. A* **1998**, 141, 397-403.
- Papp, S.; Szél, J.; Oszkó, A.; Dékány, I. *Chem. Mater.* **2004**, 16, 1674-1685.
- Mogyorósi, K.; Dékány, I.; Fendler, J.H. *Langmuir* **2003**, 19, 2938-2946.
- Mastalir, Á.; Turi, L.; Király, Z.; Dékány, I.; Bartók, M. *Mol. Cryst. Liquid Cryst.* **1998**, 311, 333-338.
- Szűcs, A.; Berger, F.; Dékány, I. *Coll. Surf. A* **2000**, 174, 387-402.
- Papp, S.; Dékány, I. *Coll. Polym. Sci.* **2001**, 279, 449-458.
- Mogyorósi, K.; Németh, J.; Dékány, I.; Fendler, J.H. *Prog. Coll. Polym. Sci.* **2001**, 117, 88-93.
- Dobrin, S.; Harikumar, K. R.; Lim, T. B.; Leung, L.; McNab, I. R.; Polanyi, J. C.; Sloan, P. A.; Waqar, Z.; Yang, J.; Ayissi, S.; Hofer, W. A. *Nanotechnology*, 18, Article Number: 044012, **2007**.
- Homma, T.; Kubo, N.; Osaka, T. *Electrochimica Acta* **2003**, 48, 3115-3122.
- Ma, Z.; Han, H. *Coll. Surf. A* **2008**, 317, 229-233.
- Cheng, M.; Cuda, G.; Bunimovich, Y. L.; Gaspari, M.; Heath, J. R.; Hill, H. D.; Mirkin, C. A.; Nijdam, A. J.; Terracciano, R.; Thundat, T.; Ferrari, M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, 10, 11-19.
- Zhong, Z.; Patskovsky, S.; Bouvrette, P.; Luong, J.; Gedanken, A. *J. Phys. Chem. B* **2004**, 108, 4046-4052.
- Porta, F.; Speranza, G.; Krpetic, Z.; Dal Santo, V.; Francescato, P.; Scari, G. *Mat. Sci. Eng. B* **2007**, 140, 187-194.
- Faraday, M. *Phil. Trans.* **1857**, 147, 145-181.
- Brust, M.; Fink, J.; Betheld, D.; Schiffrin, D. J.; Kiely, C. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 16, 1655-1656.
- Brust, M.; Walker, M.; Betheld, D.; Schiffrin, D. J.; Whyman, R. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1994**, 7, 801-802.
- Xu, W.; Liu, W.; Zhang, D.; Xu, Y.; Wang, T.; Zhu, D. *Coll. Surf. A* **2002**, 204, 201-209.
- Mulvaney, P.; Juste, J. P.; Liz-Marzán, L. M.; Pecharromán, C.; Giersing, M. *Plasmonics* **2006**, 1, 61-66.
- Liz-Marzán, L. M. *Nanomaterials: Formation and color*, *Mater. Today* **2004**, 26-31.
- Juste, J. P.; Santos, I. P.; Marzán, L. M. L.; Mulvaney, P. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 1870-1901.
- Henglein, A.; Giersig, M. *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 9533-9539.
- Papp, Sz.; Patakfalvi, R.; Dékány, I. *Croatia Chemica Acta* **2007**, 80, 493-502.
- Patakfalvi, R.; Papp, Sz.; Dékány, I. *J. Nanopart. Res.* **2007**, 9, 353-364.
- Oliveira, M. M.; Ugarte, D.; Zanchet, D.; Zarbin, A. J. G. *J. Coll. Int. Sci.* **2005**, 292, 429-435.

33. Jeong, S.; Kim, D.; Moon, J. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 5245-5249.
34. Király, Z.; Dékány, I. *J. Coll. Int. Sci.* **2001**, *242*, 214-219.
35. Király, Z.; Borner, R. H. K.; Findenegg, G. H. *Langmuir* **1997**, *13*, 3308-3315.
36. Király, Z.; Findenegg, G. H.; Klumpp, E.; Schlimper, H.; Dékány, I. *Langmuir* **2001**, *17*, 2420-2425.
37. Páhi, A. B.; Varga, D.; Király, Z.; Mastalir, Á. *Coll. Surf. A* **2008**, *319*, 77-83.
38. Szekeres, M.; Kamalin, O.; Schoonheydt, R. A.; Wostyn, K.; Clays, K.; Persoons, A.; Dékány, I. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 3268-3274.
39. Kotov, N. A.; Dékány, I.; Fendler, J. H. *J. Phys. Chem.* , *99*, 13065-13069, 1995.
40. Kotov, N. A.; Haraszti, T.; Turi, L.; Zavala, G.; Geer, R. E.; Dékány, I.; Fendler, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6821-6832.
41. Dékány, I.; Nagy, L.; Turi, L.; Király, Z.; Kotov, N. A.; Fendler, J. H. *Langmuir* **1996**, *12*, 3709-3715.
42. Szabó, T.; Szeri, A.; Dékány, I. *Carbon* **2005**, *43*, 87-94.
43. Szabó, T.; Németh, J.; Dékány, I. *Coll. Surf. A* **2003**, *230*, 23-35.
44. Hornok, V.; Erdőhelyi, A.; Dékány, I. *Coll. Polym. Sci.* **2005**, *283*, 1050-1055.
45. Hornok, V.; Erdőhelyi, A.; Dékány, I. *Coll. Polym. Sci.* **2006**, *284*, 611-619.
46. Aradi, T.; Hornok, V.; Dékány, I. *Coll. Surf. A*, Article in Press, **2007**.
47. Patzkó, Á.; Kun, R.; Hornok, V.; Engelhardt, T.; Schall, N. *Coll. Surf. A* **2005**, *265*, 64-72.
48. Kun, R.; Balázs, M.; Dékány, I. *Coll. Surf. A* **2005**, *265*, 155-162.
49. Pál, E.; Dékány, I. *Coll. Surf. A* **2008**, *318*, 141-150.
50. Körösi, L.; Papp, Sz.; Ménesi, J.; Illés, E.; Zöllmer, V.; Richardt, A.; Dékány, I. *Coll. Surf. A*, Article in press, **2008**.
51. Körösi, L.; Dékány, I. *Coll. Surf. A* **2006**, *280*, 146-154.
52. Körösi, L.; Oszkó, A.; Galbács, G.; Richardt, A.; Zöllmer, V.; Dékány, I. *Appl. Catal. B* **2007**, *77*, 175-183.
53. Körösi, L.; Papp, Sz.; Bertóti, I.; Dékány, I. *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 4811-4819.
54. Ménesi, J.; Körösi, L.; Bazsó, É.; Zöllmer, V.; Richardt, A.; Dékány, I. *Chemosphere* **2008**, *70*, 538-542.
55. Ménesi, J.; Kékesi, R.; Körösi, L.; Zöllmer, V.; Richardt, A.; Dékány, I. *Int. J. Photoenergy*, Article in press, **2008**.
56. Sebők, D.; Szendrei, K.; Szabó, T.; Dékány, I. *Thin Solid Films* **2008**, *516*, 3009-3014.

Summary

The colloid materials are exists on the nanoscale, because of their surface energy is very high, they are able to produce with electrostatic interaction or with physical adsorption self assembled structures. The colloidal systems with three important material groups – disperse systems, macromolecules and surfactants – can be build up nanostructured metal oxides self-assembled films because of their photocatalytical properties the show excellent

self cleaning properties and surface reactivity. The noble metals (gold, silver) like plasmonic materials can be interact with biomolecules (peptides and amino acids) and the aggregation of nanoparticles can be control by optical methods. From gold and silver nanoparticles with functionalized surface can be prepare sensor materials.

A glikogén foszforiláz glükózanalóg gátlószerei, mint potenciális antidiabetikumok

SOMSÁK László,* BOKOR Éva, CZIFRÁK Katalin, KÓNYA Bálint, KUN Sándor, TÓTH Marietta

Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Szerves Kémiai Tanszék, 4010 Debrecen, Pf. 20.

1. Bevezetés

1.1. A cukorbetegségről

A cukorbetegséget korunk egyik legsúlyosabb betegségeként tartják számon. A huszadik század végétől a cukorbetegséggel diagnosztizált betegek számában világszerte drámai növekedés figyelhető meg. A *diabetes mellitus* krónikusan megemelkedett vércukorszint jellemzi, és a nyugati társadalmak felnőtt népességének mintegy 6%-át érinti.¹ A kettes típusú *diabetes* (1d alább) gyors terjedése miatt 2010-re a betegek száma becslések szerint akár a 220 millió főt is meghaladhatja. Ez 10 év alatt mintegy 46%-os növekedést jelent,² ami – figyelembe véve a módszertani bizonytalanságokat, illetve a nem diagnosztizált eseteket – feltehetően alábecsült érték.³ A legjelentősebb növekedés Afrika, Ázsia és Dél-Amerika fejlődő országaiban várható, míg Európa népessége kevésbé érintett.⁴ Különösen a hosszú távú szövődmenyek, mint például látászervi, idegrendszeri, veseműködési zavarok, de különösen a szív- és érrendszeri betegségek miatt a *diabetes* az egyik leggyakoribb halálokká vált.

Hazánkban 2007-ben a 18 évesnél idősebb népességben mintegy 690 ezer cukorbeteg tartottak nyilván.⁵ A növekedés az 1999. évhez képest ~87 %-os. „Valószínűleg még közel félmillió embert érint a cukorbetegség „előszobájának” is nevezhető állapot, a csökkent glükóztolerancia állapota.”⁶

A cukorbetegség két fő típusra osztható: az egyes típus vagy inzulinfüggő *diabetes mellitus* (IDDM – *insulin-dependent d. m.*) autoimmun betegség, amit teljes inzulinhiány jellemez, melyet külső inzulin bevitellel kezelnek; a kettes típus vagy nem inzulinfüggő *diabetes* (NIDDM – *non-insulin-dependent d. m.*) jellemzője az abnormális inzulin-kiválasztás és/vagy az inzulin-érzékenység, mely esetekben a betegek vércukor szintjét elsősorban diétával, testmozgással és hipoglikémiás szerekkel, illetve végső soron itt is inzulin adásával kontrollálják.⁷ Napjainkban a kettes típusú *diabetes* gyakorisága több mint 90 %.^{1,2} A járványszerű terjedés oka valószínűleg az, hogy – bár a betegséget genetikai eredetűnek vélik – kialakulásában egyéb, például környezeti, immunológiai tényezők is szerepet játszhatnak. Mindehhez hozzájárulnak az életmóddal kapcsolatos, úgynevezett 'civilizációs' problémák, így például az ülő életmód, a rendszeres fizikai igénybevétel hiánya, az ellenőrizetlen diéták, a nagyfokú túltápláltság és az elhízás is.

Az elmúlt években a fiatalok illetve a gyermekek körében is megjelent és terjed a kettes típusú betegség,⁵ ami súlyos egészségügyi és gazdasági terheket vetít előre a következő évtizedekre.⁸⁻¹⁰

Annak ellenére, hogy számos patomechanizmust vizsgálnak,¹¹⁻¹³ a betegség kialakulásának molekuláris alapjai ismeretlenek. A kettes típusú *diabetes* tüneti kezelésében számos orális hipoglikémiás szert (szulfonil-karbamidok, biguanidin-származékok, tiazolidindionok) alkalmaznak.¹⁴⁻²¹ A glükózidáz inhibitorok (akarbóz, miglitol, vogliboz) szintén széles körű alkalmazást nyertek.²² Az ilyen típusú kezelések célja, hogy beállítsák/közelítsék a normál fiziológias vércukorszintet, ugyanakkor ezeknek a szereknek számos káros mellékhatásuk is van, egyebek között fokozzák a hipoglikémia veszélyét.²³ Továbbá, ezek a szerek a betegek 30-40%-ánál alkalmatlannak bizonyulnak.²⁴

Szükséges tehát új típusú terápiás lehetőségek keresése, ami a folyó kutatásokban új inzulin kiválasztást segítő szerek, inzulin érzékenyítők, glükagon receptor antagonisták, a máj glükóztermelését gátló szerek, kombinációs terápiák vizsgálatát jelenti.^{1,25-31} Javaslatot tettek egy kizárólag a helyes táplálkozáson alapuló terápiára is.³²

Amájglükóztermelésének csökkentését célzó módszerek^{28,33-35} közül az egyik legígéretesebb a glikogén lebontását katalizáló glikogén foszforiláz (GP) enzim szelektív gátlásán alapul.

1.2. A máj glükóztermelése és a glikogén foszforiláz

A vérben lévő glükóz legfontosabb forrása a máj. Számos tanulmány szerint a máj glükóztermelése a kettes típusú *diabetes* esetében közvetlen kapcsolatba hozható a hiperglikémiával.^{1,26,28,36,37} A májban a glükóz két úton keletkezik: a glikogenolízis (a tároló poliszacharid, a glikogén lebontása) és glükoneogenezis (a glükóz *de novo* szintézise C-3 prekursorokból) révén. A glikogenolízis a máj glükóz termelésének több mint 70 %-át adja, azonban a glükoneogenezis³⁸ során képződő glükóz jelentős hányada is beépül a glikogénbe, mielőtt a vérbe jutna.³⁹

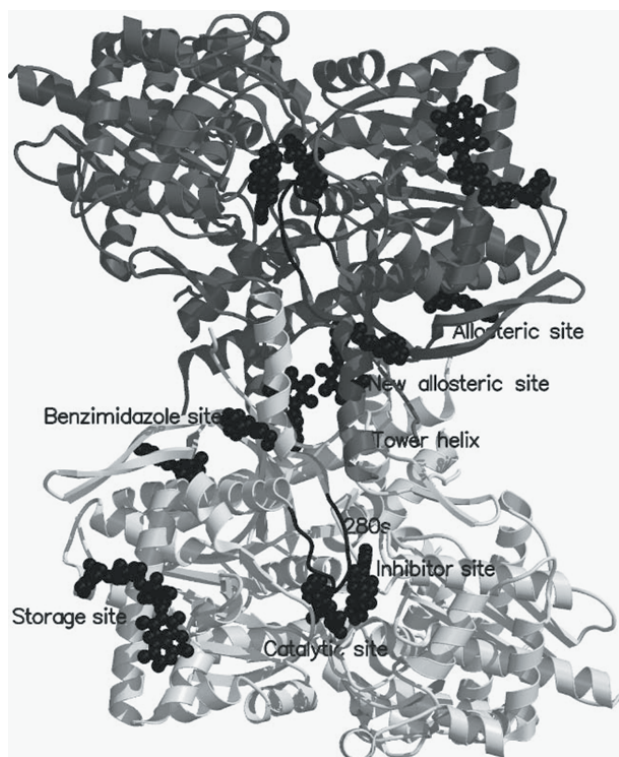
A máj glükóz termelésére enzimek összetett rendszere hat, melyben a sebesség-meghatározó, fő szabályozó enzim a glikogén foszforiláz (GP). A GP-nak, amely glükóz-1-foszfátot szabadít fel a glikogénből, csak a foszforilált (GP_a) módosulatában van jelentős aktivitása. Tekintettel a glükóztermelés két útjának fent említett kapcsolatára, a máj GP gátlásával a glikogenolízisből és a glükoneogenezisből származó glükóztermelés egyidejűleg szorítható vissza.^{26,40,41}

Három emlős GP izoenzim ismert: az „izom”, az „agy” és „máj” glikogén-foszforiláz, attól függően, hogy melyik szövetből izolálták őket.⁴¹ Az enzimek dimer szerkezetűek,

*Tel.: +36-52-512-900/22348; fax: +36-52-453-836; e-mail: somsak@tigris.unideb.hu.

két azonos, 97.5 kDa tömegű alegységből állnak. Több enzim aminosav szekvenciája és röntgenkristallográfiával meghatározott térszerkezete is ismert, így pl. a nyúl vázizomból (rabbit muscle GP, RMGP) és az emberi májból (human liver GP, HLGP) származó enzimek 72 %-os homológiát mutatnak, katalitikus helyük szerkezete pedig azonos.⁴⁰ Ez, valamint a könnyebb hozzáférés magyarázza, hogy a legtöbb vizsgálatot az RMGP enzimmel végzik.

Az izoformák létezése felveti az inhibíció szelektivitásának kérdését: a vércukorszint csökkentése céljából a máj izoenzimét kell megcélozni lehetőleg a másik kettő gátlása nélkül. Erre kérdésre is keresik a választ,⁴²⁻⁴⁴ és az eddigi eredmények arra utalnak, hogy GP inhibitorok jelenlétében nem következik be pl. súlyos izomgyengeség. Elkerülhetetlen azonban a szöveti szelektivitás további tanulmányozása, éppúgy mint a máj-specifikus glikogén foszforiláz gátlók keresése.^{45,46}



1. Ábra. A nyúl vázizom glikogén foszforiláz (RMGPb) szerkezete a kötő-helyekkel és egy-egy, az adott helyhez kapcsolódó inhibitorral (részletesebb magyarázat a szövegben).

A GP enzimekben számos kötőhelyet fedeztek fel az enzim-inhibitor komplexek röntgenkristallográfiás vizsgálatával (1. Ábra): a katalitikus helyhez (*Catalytic site*, mely tartalmazza az esszenciális kofaktort, a piridoxál-foszfátot is) elsősorban a D-glükóz és származékai, illetve mimetikumai kapcsolódnak; az allosztérikus (vagy AMP) kötőhelyen (*Allosteric site*) az aktiváló hatású AMP, illetve a gátló hatású glükóz-6-foszfát, továbbá pl. dihidropiridin-disav, ftálsav, acilkarbamid, pentaciklusos triterpenoid típusú inhibitorok képesek kötődni; a glikogén kötőhely (*Storage site*), amely fiziológiás körülmények között a glikogén szemcsékhez való kapcsolódásra szolgál, maltopenta- és -heptaózt, valamint ciklodextrineket is be tud fogadni; az inhibitor (vagy koffein) kötőhelyhez (*Inhibitor*

site) purin származékok, nukleozidok és nukleotidok, illetve flavopiridol típusú vegyületek kötődnek; az új allosztérikus (vagy indol) kötőhelyen (*New allosteric site*) elsőként indolkarboxamidok kötődését figyelték meg, melyet követett számos tieno-pirrol-, indán- és kinolonvázis vegyület, illetve néhány D-glükóz származék esetén is kimutatható volt a kötődés ehhez a helyhez is a katalitikus helyen kívül; a benzimidazol kötőhelyen (*Benzimidazole site*) eddig egyetlen 2-(β -D-glükopiranozil)-benzimidazol kapcsolódását figyelték meg.^{40,47}

Ebben az áttekintésben a GP katalitikus helyéhez kötődő glükózanalóg gátlók szerkezetét és szerkezet-hatás összefüggéseit foglaljuk össze. Bizonyos történeti elemek felvillantása mellett elsősorban az utóbbi évtized fontos eredményeire koncentrálunk. A GP más típusú vegyületekkel történő gátlása tekintetében számos összefoglaló segíti a tájékozódást.^{26,35,40,41,47-50}

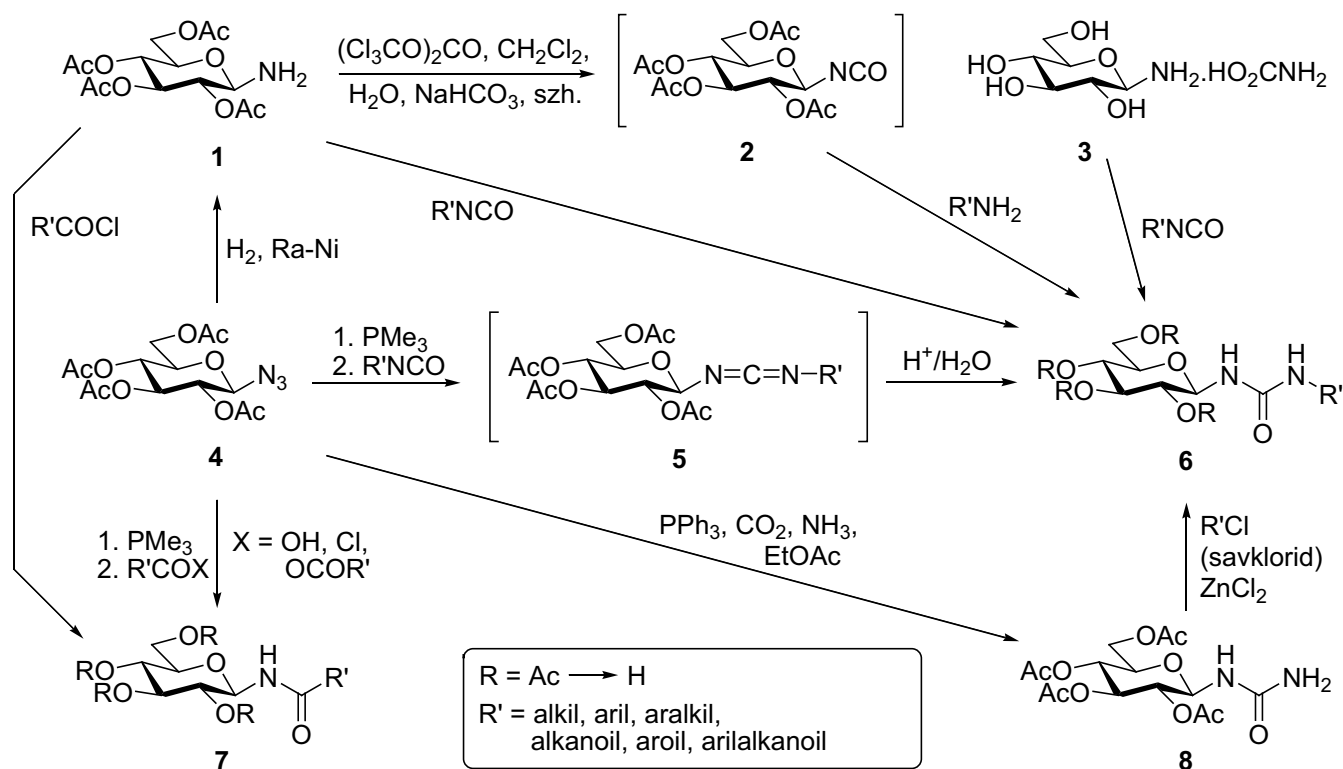
2. A glikogén foszforiláz glükózanalóg gátlói

2.1. N-glükózil származékok

Az *N*-acetyl- β -D-glükopiranozilamin⁵¹ (1. Táblázat, **7a**) volt az első, az alacsony mikromólos tartományban hatásos glükózanalóg GP inhibitor. Számos egyéb, *N*-acetyl- β -D-glükopiranozilamin szerkezetű vegyületet (**7**) állítottak elő a 2. ábrán vázolt szintézisutakon: az egyik gyakran alkalmazott eljárásban a **4** per-O-acetilezett β -D-glükopiranozil-azidból Staudinger reakcióban foszfinimin intermediert képeznek, amit izolálás nélkül reagáltatnak savakkal, savkloridokkal vagy savanhidridekkel a **7** amidokká.⁵² Alternatív szintézisutakat kínál a per-O-acetilezett β -D-glükopiranozilamin (**1**) acilezése, melynek során az egyik fő nehézséget az anomerizáció jelenti.⁵³ A védőcsoportok többnyire Zemplén-körülmények között végzett eltávolítása vezet a gátló hatásra vizsgálható vegyületekhez (válogatás az 1. Táblázatban).

A **7a** metilcsoportjában végzett helyettesítésekkel (vö. **7b**, **7c**) a gátlás romlik. A **7b** trifluoracetamid α -anomerje (**9**) is stabilisnak bizonyult (az *N*-acetyl-glikozilaminok konfigurációs stabilitásával kapcsolatban ld.⁵³), azonban gátlást nem mutatott. További β -anomer származékok sorában dikarbonsavak monoamidjai közül a **7d** a legerősebb gátló, míg a metilészterek (pl. **7e**) jóval gyengébbek. Az oxálsav származékok között a sav (**7f**) és az észter (**7g**) hatásossága felcserélődik, azonban mindkettő lényegesen gyengébben gátol alapvegyülethez képest. Nagyméretű oldallánc bevitele (**7h**) szintén gyenge inhibítor ad. Az aromás amidok közül a **7i** 2-naftil származék az acetamidhoz képest számottevően erősebben kötődik, és ebben a sorozatban az aromás csoport orientációja (vö. 1- és 2-naftil, 2. Táblázat 1. sor) is lényegessé válik. A teljes homoaromás rendszer fon-tosságát 1,4-benzodioxán-karboxamidok sorozata bizonyítja, melyek közül a legjobb gátló a **7j** vegyület.

A **4** azid trimetilfoszfittal a megfelelő *N*- β -D-glükopiranozil-foszforamidátot adja, amely a védőcsoportok eltávolítása után a megfelelő **10** tesztvegyületet eredményezi.⁵⁴ Az *N*-acetyl- β -D-glükopiranozilamin acil részének foszforil csoportra történő cseréje a gátlás jelentős romlásához vezet.⁵⁵



2. Ábra. N-Acetyl- β -D-glükopiranozilaminok és N-subsztituált-N'- β -D-glükopiranozil-karbamidok előállítása.

Az *N*-acetyl- és *N*-benzoyl-N'- β -D-glükopiranozil-karbamidokat⁵⁶ (2. Táblázat, 4A) először az alább tárgyalandó spiro-hidantoinokkal analóg vegyületek lehetséges prekursoraiként állítottuk elő. Bár a tervezett fotokémiai gyűrűzárások más reakcióutak előtérbe kerülése miatt nem valósultak meg,⁵⁷ a vegyületek váratlanul kiváló GP gátlóknak bizonyultak.⁵⁸ Ez indította el azt a vizsgálatosorozatot, melynek során a D-glükopiranozil egység és különböző aromás csoportok közé 3-6 atomból álló, az amidcsoporttal analóg, illetve azt helyettesítő kapcsolóelemeket építettünk be, és vizsgáltuk a vegyületek gátló hatását (2. Táblázat).

Védett N-subsztituált-N'- β -D-glükopiranozil-karbamidokat (6 R' = alkil, aril, aralkil; 2. ábra) a 4 azidból kiindulva az 5 karbodiimid közti termék savkatalizált vízáddíciójával, illetve az 1 glükózilamin és a megfelelő izocianát addíciójával állítottunk elő.⁵⁹ N-Acetyl-N'- β -D-glükopiranozil-karbamidok (6 R' = alkanoil, aroil, aralkanoil; 2. ábra) nyerésére a 4 azidból módosított Staudinger reakcióval⁶⁰ előállítottuk a per-O-acetilezett N- β -D-glükopiranozil-karbamidot (8), melyet savkloridokkal katalitikus mennyiségű ZnCl₂ jelenlétében acileztünk.^{57,59} Egy másik úton az 1 glükopiranozilamint *in situ* a 2 izocianáttá alakítottuk,⁶¹ melyet magas hőmérsékleten savamidokkal reagáltatva kaptuk a 6 (R' = acil) karbamidokat.⁵⁹ A védőcsoportok eltávolítását bázis- vagy savkatalizált átészterelési körülmények között végeztük, azonban az acilkarbamidok esetében mindig fellépett az acilcsoport részleges lehasadása. Ezt a zavaró mellékreakciót a 3 β -D-glükopiranozilammónium-karbamát⁶² alkalmazásával küszöböltük ki, melynek addíciójával különböző (acil)izocianátokra védőcsoportok alkalmazása nélkül kaptuk a célvegyületeket.⁶³ Az N-fenil-N'- β -D-glükopiranozil-biuret⁶⁴ (2. Táblázat, 14A) a 2 izocianát és fenilkarbamid, az N-2-naftoil-N'- β -D-

glükopiranozil-biuret⁵⁷ (2. Táblázat, 16D) pedig a 8 glükopiranozil-karbamid és 2-naftoil-izocianát reakciójával állítottuk elő. A védőcsoportokat a Zemplén-módszerrel távolítottuk el.

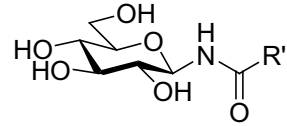
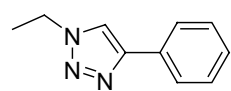
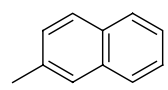
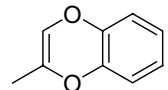
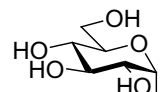
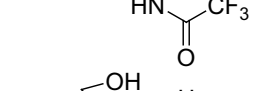
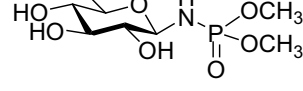
Az enzimkinetikai eredményeket a 2. Táblázatban foglaltuk össze a vegyületek azon válogatására, melyek a legfontosabb következtetéseket megalapozzák. Az 1., 2., 4., 14. és 16. sorok összehasonlításából látható, hogy az acil-karba-mid szerkezetű kapcsolóelem esetén a legerősebb a gátlás, ennél rövidebb, vagy hosszabb kötőelemek kevésbé hatékony vegyületeket eredményeznek. A 2.-3., 4.-5., 4. és 12.-13., illetve a 14.-15. sorok összevetése arra utal, hogy tetraédes atom bevitele (CH₂ vagy SO₂ csoport formájában) igen jelentős aktivitás-csökkenést okoz.

Ebből a kötőelem merev szerkezetének szükségességére következtethetünk. Ezt alátámasztják a 6.-8. sorok eredményei is. A 4. és 9.-11. sorok összehasonlításával megállapítható, hogy csak a β -D-Glc-NHCONHCO-Ar szerkezet mutat számottevő aktivitást, tehát a kapcsolóelem bármely konstitúciós izomerjével való felcserélése nem lehetséges. Az A-D oszlopok összevetése alapján azt láthatjuk, hogy a nagyobb méretű és megfelelő orientációjú aromás rész jelenléte kedvez a gátlás erősödésének, amennyiben a 2-naftil származékok mutatják valamennyi vegyületcsoport esetén a legjobb inhibíciót. Az N-2-naftoil-N'- β -D-glükopiranozil-karbamid (2. Táblázat, 4D) volt a glükózanalóg vegyületek körében az első nanomólos GP inhibitor.

Az 1,4-disubsztituált 1,2,3-triazolok regioszelektív szintézise elegáns megoldásának, a Cu(I) katalizált azid-acetilén cikloaddíciójának⁷⁴ (CuAAC) a térnyerése révén egyre szaporodnak az amid és az 1,2,3-triazol kötőelemek méret-

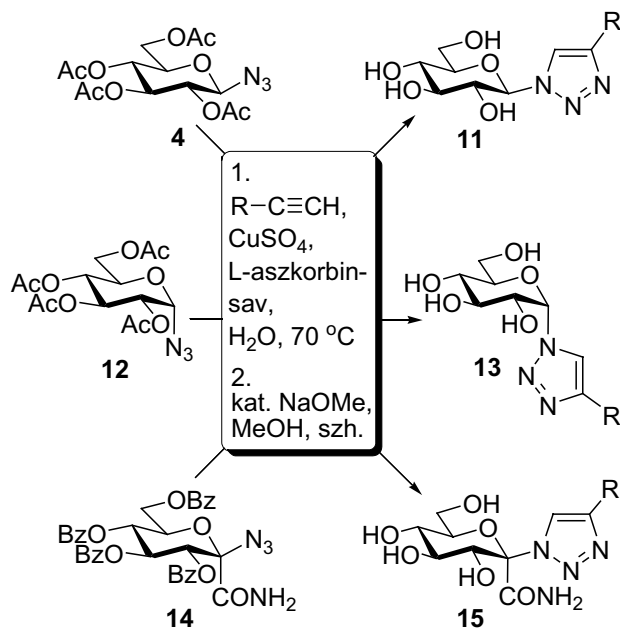
dipólusmomentum- és H-kötés akceptor sajátosságainak hasonlóságára, és erre alapozott bioizosztériájára vonatkozó eredmények.⁷⁵⁻⁷⁷ E hasonlóságot kívántuk vizsgálni a GP inhibitorok esetében, ezért három 1-D-glükopiranozil-1,2,3-triazol vegyületsorozat szintézisét végeztük el a 3. ábrán vázolt módon.⁷⁸ A **4** β-D-, a **12** α-D-glükopiranozil-azidok és a **14** (β-D-glüko-hept-2-ulopiranozilazid)onamid vizes közegben *in situ* generált Cu(I) katalizálta cikloadícióval szolgáltatva a megfelelő **11**, **13** és **15** triazolokat, melyekből az acil védőcsoportokat Zemplén-körülmények között távolítottuk el.

1. Táblázat. *N*-Acil-β-D-glükopiranozilaminok gátló hatása nyúl vázizom glikogén foszforiláz (RMGP) *b* enzimre.

		
	R'	K_i [μM]
7a	-CH ₃	32 ⁵¹
7b	-CF ₃	81 ⁶⁵
		75 ⁶⁶
7c	-CH ₂ N ₃	49 ⁶⁷
7d	-CH ₂ CH ₂ COOH	20 ⁶⁸
7e	-CH ₂ CH ₂ COOCH ₃	170 ⁶⁸
7f	-COOH	710 ⁶⁹
7g	-COOCH ₃	210 ⁶⁹
7h		180 ⁷⁰
7i		10 ⁷¹
7j		13 ⁷²
9		85 ⁷³
		Nincs gátlás ⁶⁵
10		
		5900 ⁵⁵
		

Számottevő gátlást csak a **11** sorozatban észleltünk, néhány inhibitor-állandót a 2. Táblázat 17. sorában tüntettünk fel. Az adatokat az 1. sorban lévő amidokéival összevetve látható, hogy elfogadható hasonlóság van a gátlás erősségében. E vegyületek RMGP *b* enzimmel alkotott komplexének röntgenkristallográfiai vizsgálata azt mutatta, hogy a kötődés több esetben igen nagyfokú szerkezeti analógiát, sőt azonosságot is mutat a megfelelő amid-triazol pároknál,

ami megalapozza az amid-1,2,3-triazol bioizosztéria érvényességét a GP esetében.⁷²



3. Ábra. 1-(D-Glükopiranozil)-1,2,3-triazolok előállítása.

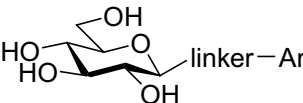
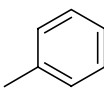
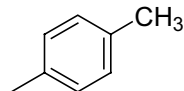
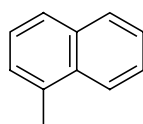
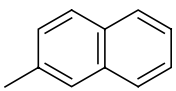
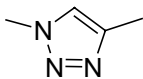
Más típusú *N*-β-D-glükopiranozil-heterociklusok körében is találtak mikromólos GP inhibitorokat.⁷⁹ E nukleozid típusú vegyületeket penta-O-acetil-β-D-glükopiranoz és szililezett pirimidin illetve purinszármazékok összekapcsolását követő Zemplén-féle dezacetilezéssel állították elő; a leghatékonyabbakat a 3. Táblázatban mutatjuk be.

Újabban vizsgálták a β-D-glükopiranozil-izotiocianáttól nyerhető 4-(β-D-glükopiranozil)-tioszemicarbazonok^{80,81} (**4**. Táblázat) gátló hatását, amely az aromás rész szerkezetétől függően többnyire az alacsony mikromólos tartományba esett.^{82,83}

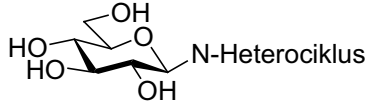
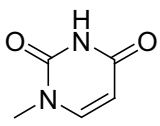
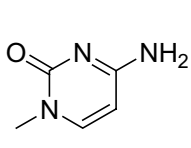
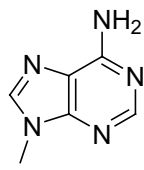
2.2. Glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok

A **18a** glükopiranozilidén-spiro-hidantoin (5. Táblázat) volt a korai inhibitor-keresés legnagyobb sikere.⁸⁴ Az RMGPb-**18a** komplex röntgenkristallográfiai vizsgálata rámutatott az erős kötődés szerkezeti okaira: a) H-kötés az N(7)-H és a katalitikus hely közelében lévő His377 főláncban lévő karbonilcsoportja között (illusztrációját ld a 4. Ábrán); b) a spiro-hidantoin gyűrűrendszer merev szerkezete, amely a kötődés során csak elhanyagolható mértékű konformációenergia-vesztéssel szenved el; c) a hidantoin beilleszkedése H-hidak révén a meglévő szerkezeti vízmolekulák hálózatába.⁹³ A **18a** hidantoin előállítására több szintézist is leírtak,^{84,88,94} azonban további biológiai vizsgálatokhoz szükséges mennyiséget nem sikerült készíteni, mivel a **18a** és a **22** spiro-epimerok együttesen keletkeztek, és az utóbbi bizonyult a főterméknek. Hasonló tapasztalatokat szereztünk a **20**→**16**→**17** (R = Ac) átalakításokat követő, cyanationokkal végzett gyűrűzárási reakcióban is, ahol a védett **18a** és **22** 1 : 10 arányban keletkeztek.^{65,89} A **17** bróm-amid tiocianáttal végzett átalakítása azonban csak a **19** thidantoin epimert szolgáltatva. Ezt a sajátos sztereoselektivitást mechanizmusvizsgálatokkal értelmezni tudtuk.⁶⁵

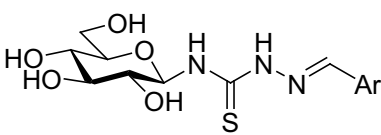
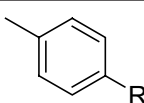
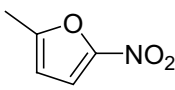
2. Táblázat. *N*-Acil-β-D-glükopiranozilaminok, *N*-szubsztituált-*N'*-β-D-glükopiranozil-karbamidok és analóg vegyületek gátló hatásának összehasonlítása nyúl vázizom glikogén foszforiláz (RMGP) *b* enzim esetén (K_i [μM])

		Ar			
					
		A	B	C	D
Sorszám	linker (kapcsolóelem)				
1.	NHCO	2 atom 81 ⁵¹ 144 ⁶⁵	4500 (IC ₅₀) ⁷¹	191 ⁷² 444 ⁷¹	10 ⁷¹ 13 ⁷²
2.	NHCONH	3 atom 18 ⁵⁹	-	350 ⁵⁹ (IC ₅₀)	5.2 ⁵⁹
3.	NHCOCH ₂	3 atom 1100 (IC ₅₀) ⁷¹	-	-	-
4.	NHCONHCO	4 atom 4.6 ⁵⁸	2.3 ⁵⁹	10 ⁵⁷	0.35 ⁵⁷
5.	NHCONHCH ₂	4 atom 42 % (1 mM) ⁵⁹	-	-	-
6.	NHCOCH ₂ CH ₂	5 atom 85 ⁷¹	-	-	-
7.	NHCOCH=CH	5 atom 18 ⁷¹	-	-	3.5 ⁷¹
8.	NHCOC≡C	5 atom 62 ⁷¹	-	-	-
9.	NHCOCONH	6 atom 100 ⁸⁵	-	144 ⁸⁵	56 ⁸⁵
10.	CONHCONH	6 atom No inh. ⁵⁹	-	-	-
11.	CONHNHCO	6 atom 22 % (3.75 mM) ⁸⁵	-	-	-
12.	NHCONHSO ₂	7 atom -	6200 ⁸⁶ (IC ₅₀)	-	-
13.	NHSO ₂ NHCO	7 atom -	Nem gátló ⁵⁹	-	-
14.	NHCONHCONH	8 atom 75 ⁵⁹ (IC ₅₀)	-	-	-
15.	NHCONHCOCH ₂	8 atom 600 ⁵⁹	-	-	-
16.	NHCONHCONHCO	9 atom -	-	-	45 % (625 μM) ⁵⁷
17.		151 ⁷²	-	136 ⁷²	16 ⁷²

3. Táblázat. *N*-(β-D-Glükopiranozil)-heterociklusok gátló hatása nyúl vázizom glikogén foszforiláz (RMGP) *b* enzimre⁷⁹ (K_i [μM]).

			
		6.1	7.7
			
		315	

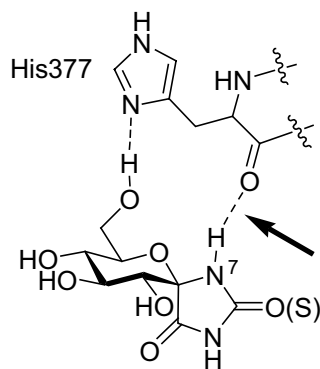
4. Táblázat. 4-(β-D-Glükopiranozil)-tioszemikarbazonok gátló hatása nyúl vázizom glikogén foszforiláz (RMGP) *b* enzimre (K_i [μM])

			
		R =	
		H 33 ⁸³	Cl 26 ⁸³
		Br 49 ⁸²	Me 101 ⁸²
			
		105 ⁸²	8 % (625 μM) ⁸³

5. Táblázat. Glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok előállítás és a leghatásosabb inhibitorok gátló hatása nyúl vázizom glikogén foszforiláz (RMGP) *b* enzimre.

		R = H	R'	K_i [μ M]
		X = O		
16		18a	H	3.1 ⁸⁴
				4.2 ⁶⁵
17		18b	OH	39 ⁸⁷
		18c	NH ₂	146 ⁸⁷
		18d	CH ₃	1200 ⁸⁷
		18e	NHAc	550 ⁸⁷
		X = S		
19		19	H	5.1 ⁶⁵
20		22		320 ⁸⁸
				105 ⁸⁹
21		25a	fenil	20 ⁹⁰
		25b	2-naftil	0.63 ⁹⁰
23				
24				
25				
26		27	fenil	26 ^{91,92}
		28	2-naftil	0.16 ^{91,92}
		29a	fenil	26 ^{91,92}
		29b	2-naftil	0.16 ^{91,92}
		30		
		31		

Reakció-körülmények: a) Br₂, K₂CO₃, CHCl₃, hv, reflux; b) AgOCN ill. KSCN, CH₃NO₂, 80 °C, N₂, atm.; c) HBr, AcOH, 20 °C; d) Raney Ni, NaH₂PO₂, TsNHNH₂, AcOH, H₂O, piridin, 20 °C; e) NaH, dioxán, reflux; f) 2-etánszulfonilbenziazol, LiHMDS, -78 °C, DBU, THF; g) ArC(Cl)=NOH, Et₃N, CH₂Cl₂, 20 °C; h) ArC(Cl)=NOH, Et₃N, CH₂Cl₂, 20 °C; i) NBS, CHCl₃, hv, reflux.



4. Ábra. A glükopiranozilidén-spiro-hidantoinok (**18**, **19**) kötődése a GP katalitikus helyén. A His377 aminosavval kialakuló H-hidak, kiemelve az N(7)-H-O=C hidrogénkötés. Analóg H-hidak az N-acil-β-D-glükopiranozilaminok (7) kötődésekor is megfigyelhetők.

AD-glükózból kiinduló és a **20**→**16**→**17**→**19** átalakításokkal végződő reakciósor össz-hozamát benzoil (R = Bz) védőcsoportok alkalmazásával mintegy 30 %-ra tudtuk emelni az R = Ac sorban kapott ~3 %-kal szemben.^{95,96} Mivel a **18a** és a **19** hidantoinok gyakorlatilag azonos gátlást mutattak, és a kötődés szerkezeti jellemzői is azonosnak bizonyultak,⁹⁷ megnyílt az út a további biológiai kiértékelés előtt.⁹⁵ A hidantoinban végzett további helyettesítések (**18b-e**) a gátlás nagyfokú gyengülését hozták, aminek értelmezését kristallográfiai⁸⁷ és szabadenergia perturbációs analízissel⁹⁸ adták meg. A spiro-hidantoinok területén végzett kiterjedt egyéb vizsgálatokat illetően korábbi összefoglalókra utalunk.^{48,99}

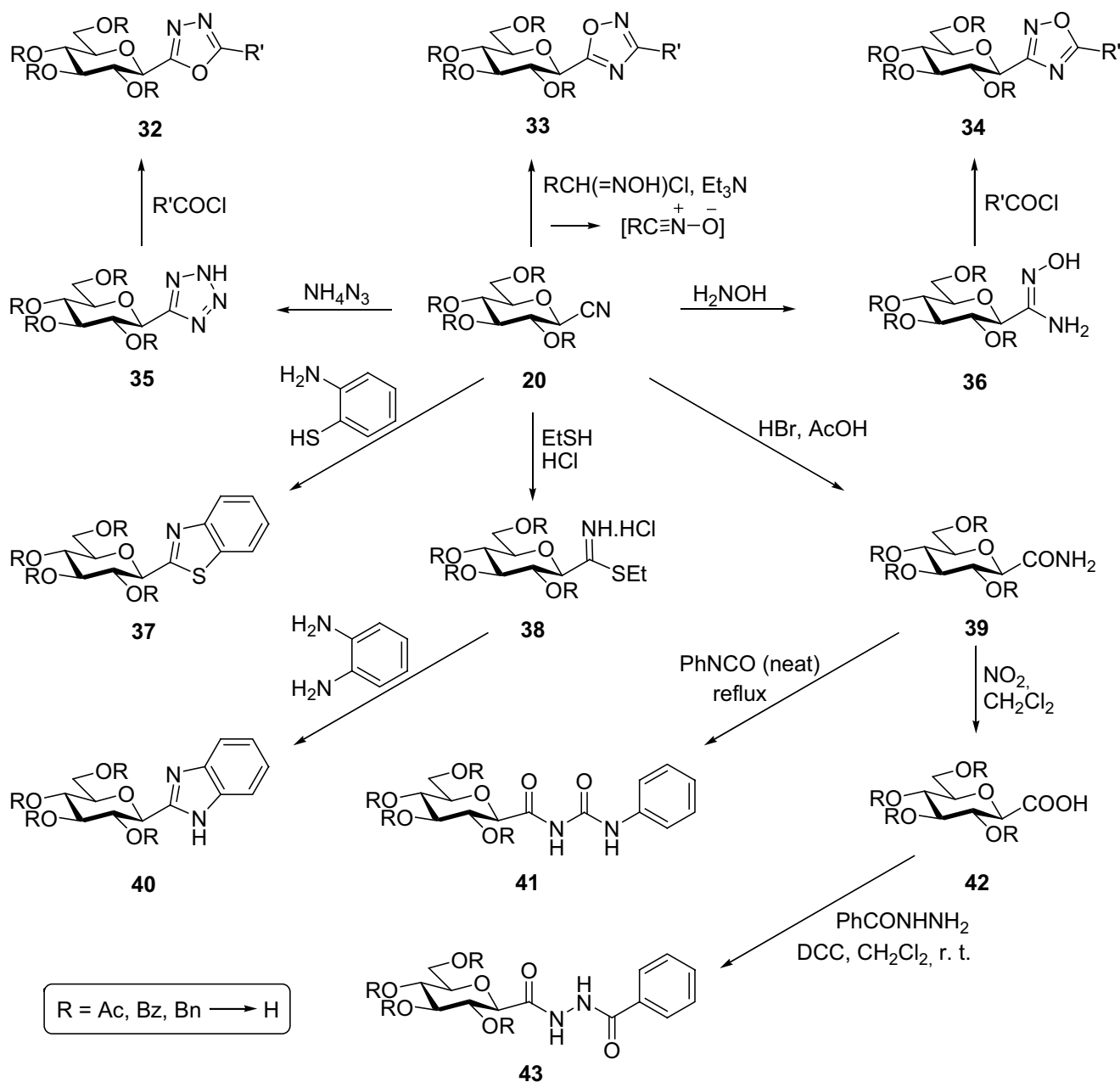
Az RMGP*b*-spiro-hidantoin komplexekben kialakuló N(7)-H-O=C(His377) H-híd a 7 *N*-acil-β-D-glükopiranozil-

aminok kötődésében is kiemelt szerepet játszik.⁶⁶ Nem alakul ki analóg H-kötés *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok kapcsolódása során,⁵⁸ a gátlás azonban egy nagyságrenddel erősebb (vö. a 2. Táblázat 1. és 4. sorát). Ez arra utal, hogy – különösen a nagyméretű aglikonok esetén – e H-híd hatását jelentősen felülmúló kölcsönhatás alakul ki a gátlószer és az enzim között, ami a további inhibitor-tervezésben felhasználható.

Az előbbi megfigyelések alapján az inhibitor-tervezés újabb fázisában a következőkre alapoztunk: a molekula a) legyen merev, az anomer centrumon spiro-biciklusos szerkezetű, lehetőleg öttagú (hetero)ciklussal; b) ne tartalmazzon föltétlenül H-kötés-donor csoportot a His377 irányában

(bár ennek jelenléte előnyös is lehet); c) tartalmazzon megfelelően orientált, nagyméretű aromás csoportot a H-híd hiányának kompenzálására.

E tervezési elvek érvényességét elsőként a **29** spiro-oxa-tiazolinok esetén bizonyítottuk, melyeket a **26** 1-tio- β -D-glükopiranoz és *in situ* generált nitril-oxidok addíciójával kapott **27** α -oximino-tioéterek oxidatív gyűrűzárásával állítottunk elő.⁹¹ A H-kötés-donor **30** spiro-oxadiazolinok elkészítése a megfelelő **28** amidoximokból sikertelen maradt, mivel a piranozgyűrű felnyílásával **31** és további oxidációs termékek képződését tapasztaltuk; ennek magyarázata a kialakuló **30** biciklus heterogyűrűjének aromatizációja lehet.⁹²



5. Ábra. C- β -D-Glükopiranozil vegyületek előállítása.

A fenti megfontolásokat igazolta a **25** spiro-izoxazolinok előállítása is.¹⁰⁰ Ennek során a **23** (R = Bn) per-O-benzilezett glükonolakton Julia-olefinezésével kapott **24** (R = Bn) *exo*-glükál és *in situ* képzett nitril-oxidok 1,3-dipoláris cikloaddíciójával nyerték az **25** (R = Bn) izoxazolinokat. A benzil védőcsoportok hidrogenolitikus eltávolításakor azonban a heterogyűrű O-N kötése is hasadt, ezért az *exo*-glükált per-*O*-acetilezett származékká (**24**, R = Ac) alakították, melynek előbbi cikloaddíciója, majd Zemlén szerint végzett elszappanosítása adta a **25** (R = H) izoxazolinokat.⁹⁰ A per-*O*-acilezett *exo*-glükálok (**24**, R = Ac, Bz) jóval egyszerűbb előállítása a **20** → **21** → **24** úton anhidroaldóz-tozilhidrazonok Bamford-Stevens-reakciójával történhet.^{101,102}

Mindkét glükopiranozilidén-spiro-heterociklusos sorban a 2-naftil származékok (**25b**, **29b**) nanomólos gátlóknak bizonyultak, a gátlás erősödése a fenil származékokhoz (**25a**, **29a**) viszonyítva mintegy két nagyságrendnyi.

2.3. C-β-D-Glükopiranozil vegyületek

A C-glükozil szerkezetű vegyületek közül a **39** anhidro-aldonamidot (5. Ábra), valamint néhány, nitrogénen helyettesített származékát vizsgálták a GP inhibitoraként: míg **39** mérsékelt gátló hatású volt (6. Táblázat), *N*-metil származéka mintegy háromszor erősebbnek bizonyult, számos más *N*-szubsztituens esetében azonban közel azonos vagy jóval gyengébb gátlás mutatkozott.¹⁰³

6. Táblázat. C-(β-D-glükopiranozil)-heterociklusok és prekursoraik gátló hatásának összehasonlítása nyúl vázizom glikogén foszforiláz (RMGP) *b* enzim esetén (K_i [μM]).

				37	X = S	
					229 ¹⁰⁴	
20	R = CN	130 ¹⁰⁴			76 ¹⁰⁷	
36	R = C(=NOH)NH ₂	Nem gátol	35	Nem gátol ¹⁰⁴	40	X = NH
39	R = CONH ₂	440 ¹⁰³				11 ¹⁰⁴
						9 ¹⁰⁷
R'						
CH ₃	32a	212 ¹⁰⁴ 145 ¹⁰⁷	--	34a	Nem gátol	
	32b	10 % (625 μM) ¹⁰⁵	33b	27 ¹⁰⁰ 64 ¹⁰⁵	34b	10 % (625 μM) ¹⁰⁶
	32c	10 % (625 μM) ¹⁰⁵	33c	19 ¹⁰⁵	34c	Nem gátol
	32d	10 % (625 μM) ¹⁰⁵	33d	2,4 ¹⁰⁵	34d	38 ¹⁰⁶

Az első GP inhibítorként kipróbált C-glükozil-heterociklusok a **32** 1,3,4-oxadiazol, a **35** tetrazol, a **37** benzotiazol és a **40** benzimidazol voltak.¹⁰⁴ E vegyületek szintézisének közös kiindulási anyaga a 20 per-*O*-acetilezett vagy -benzoilezett anhidro-aldononitril (β-D-glükopiranozil-cianid). A **20** vegyület azidionokkal történő 1,3-dipoláris cikloaddíciójával nyertük az 5-β-D-glükopiranozil-tetrazolt (**35**), melyet savkloridokkal acilezve *N*-acil-nitrilimin intermediereken keresztül kaptuk az 5-β-D-glükopiranozil-2-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolokat (**32**). A **20** nitril és 2-amino-tio-fenol gyűrűzárási reakciójával kaptuk a 2-β-D-glükopiranozil-benzotiazolt (**37**). Az analóg reakció 1,2-diamino-benzollal

sikertelen volt, de a reaktívabb **38** tioimidát sóval elvégezve az átalakítást a várt 2-β-D-glükopiranozil-benzimidazol (**40**) keletkezett.

A **20** glükozil-cianidból kiindulva más oxadiazolokat is előállítottak. *In situ* generált nitril-oxidokkal történő 1,3-dipoláris cikloaddícióval nyerték a 3-szubsztituált-5-β-D-glükopiranozil-1,2,4-oxadiazolokat (**33**).^{100,105} A fordítottan helyettesített, 5-szubsztituált-3-β-D-glükopiranozil-1,2,4-oxadiazolokat (**34**) a **20** nitrilből hidroxilaminnal képzett **36** amidoxim savkloridokkal végzett gyűrűzárásával kapták.¹⁰⁶ A védőcsoportokat valamennyi oxadiazol származékból a

Zemplén-módszerrel eltávolítva képződtek az inhibítorként vizsgálható vegyületek (6. Táblázat).

A **20** cianidból állítottuk elő az *N*-acil-*N'*-β-D-glükopiranozil-karbamidok konstitúciós izomereit: a savkatalizált hidratációval kapott **39** amidot fenil izocianáttal a **41** „fordított” acil-karbamiddá, míg nitrozálással a **42** anhidroaldonsavvá alakítottuk, mely utóbbit benzhidraziddal kapcsolva a **43** diacil-hidrazin származékot nyertük. A védőcsoportok eltávolításával keletkezett vegyületek gyenge gátlóknak bizonyultak, a kinetikai vizsgálatok eredményeit a 2. Táblázatban tüntettük fel (**41** = 10A, **43** = 11A).

A vegyületek enzimkinetikai vizsgálata (6. Táblázat) azt mutatta, hogy a β-D-glükopiranozil-cianid (**20**) gyengén kötődik, míg a H-kötés donor tulajdonságú C-(β-D-glükopiranozil)formamidoxim (**36**) és az 5-β-D-glükopiranozil-tetrazol (**35**) inaktívnak bizonyult.

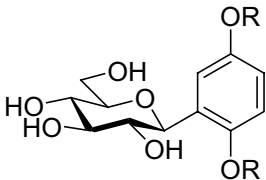
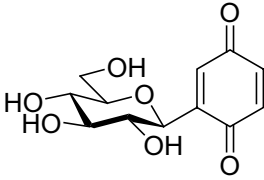
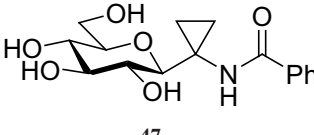
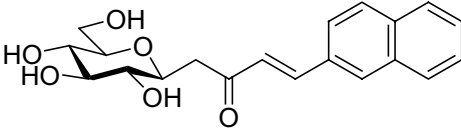
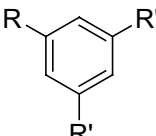
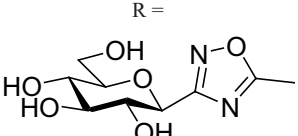
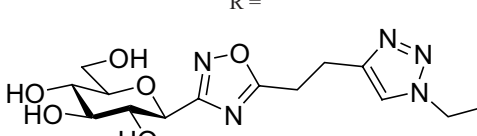
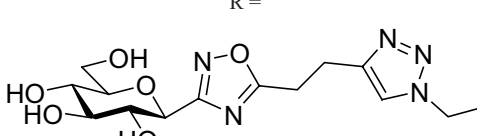
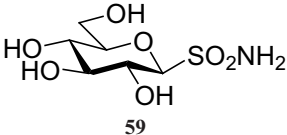
Általánosságban elmondható, hogy a három oxadiazol sorozat (**32**, **33**, **34**) közül a **33** vegyületek a legaktívabbak. Itt is érvényesül a korábban (pl. az *N*-acil-β-D-glükopiranozilaminok és az *N*-szubsztituált-*N'*-β-D-glükopiranozil-

karbamidok esetében, ld. 2. Táblázat) megfigyelt tendencia, mely szerint az erős kötődés érdekében a heterociklus szubsztituensének nagy méretűnek és megfelelő orientáltságúnak kell lennie: a 2-naftilcsoport előnyösebb a fenillel és az 1-naftillal szemben.

Az anomer centrumhoz közvetlenül kapcsolódó kondenzált aromás rendszereket tartalmazó vegyületek, mint a **37** benzotiazol és **40** benzimidazol kötődése is megerősíti a nagyméretű aromás gyűrűrendszer fontosságát. A **40** benzimidazol erősebb gátlása az imidazol NH és az enzim His377 oldallánca közötti H-kötéssel magyarázható, ami a benzotiazol esetében nem jöhet létre.¹⁰⁷

Számos egyéb, többségében C-glükozil vegyületet is vizsgáltak a GP gátlás szempontjából, melyeket a 7. Táblázatban foglaltunk össze. A **44-46** C-glükozil származékok nagyon gyenge inhibítoroknak bizonyultak,¹⁰⁸ míg a **47** ciklopropán inaktív volt.¹⁰⁹ A **48** C-glükozil-butenon,¹¹⁰ amely egy nagyobb sorozat legjobban gátló tagja, analóg szerkezetűnek tekinthető a 2. Táblázat 7D amidjával (az amid NH-csoportot ebben CH₂ helyettesíti).

7. Táblázat. Különböző glükózsármazékok gátló hatása nyúl vázizom glikogén foszforiláz (RMGP) *b* enzim esetén (*K*_i [μM]).

		44 R = H	900 ¹⁰⁸			1300 ¹⁰⁸
		45 R = Me	Nem gátol ¹⁰⁸			
		Nem gátol (625 μM) ¹⁰⁹				52 % (100 μM) ^{110*}
		49 R' = H	10 % ¹¹¹			35 % ¹¹¹
		50 R' = R				30 % ¹¹¹
		51 R' = H	Nem gátol ¹¹¹			
		52 R' = R				
		53 X = OEt	21 % (625 μM) ¹¹³			
		54 X = SPh	Nem gátol (625 μM) ¹¹³			
		55 X = NHPh	Nem gátol (625 μM) ¹¹³			
		56 X = N ₃	1800 ¹¹⁴			
		57 X = NHCOMe	310 ¹¹⁴			
		58 X = NHCOOMe	16 ⁸⁸			
						Nem gátol (625 μM) ¹¹²

*Az enzimtípus nincs megadva.

A gátló hatás közvetlen összehasonlítása nem lehetséges, mivel a közleményben nem szerepelnek az enzimekre és a kinetikai vizsgálatra vonatkozó adatok.

A szénhidrát-fehérje felismerési folyamatokban gyakori multivalens kötődést vizsgálták az egy, illetve három glükóz egységet tartalmazó **49-50**, illetve **51-52** vegyületpárokkal.¹¹¹

Számottevő gátlás egyik esetben sem mutatkozott, azonban a háromértékű vegyületek erősebben kötődtek az enzimhez az egyértékűekhez viszonyítva. Szerkezeti vizsgálatok hiányában egyelőre nem látszik bizonyítottnak, hogy a multivalens kötődés ténylegesen az aktív helyen következik-e be, vagy egyéb kölcsönhatások lépnek fel a nagyméretű molekula és az enzim között.

Az **53-58** (β -D-glüko-hept-2-ulopiranozil)onamid típusú vegyületek közül csak az 58 karbamát mutatott jelentékenynek mondható gátlást. Az általunk elsőként előállított 59 glükózil-szulfonamid a szokásos koncentráció tartományban nem gátolta az enzimet.¹¹²

3. Következtetések

A glikogén foszforiláz gátlását világszerte jelentős erővel vizsgálják akadémiai és ipari kutatóhelyeken egyaránt. E munka intenzitását jól példázza, hogy a legutóbbi nagy összefoglaló munka⁴⁷ adatgyűjtésének lezárása, 2008 kora tavasza óta mintegy 60 újabb publikáció jelent meg több új gátló hatású vegyületcsoportot is bemutatva. Ezek közül a glükózanalog vegyületek legfrissebb képviselőit is szerepeltetjük ebben a cikkben.

Anagy számú glükózszármazék analíziséből származó fontos következtetés, hogy nagyméretű, megfelelően irányított hidrofób csoportok jelenléte nanomólos gátlást eredményez több alapvázon is (*N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok, glükopiranozilidén-spiro-oxatiazolinok, és -izoxazolinok). Ezért az inhibitor-tervezés és -szintézis

egyik következő feladata az lehet, hogy e csoportoknak az enzimmel való kölcsönhatásait felderítve (krisztallográfia, NMR spektroszkópia), a megfelelő szubsztitúciós mintát megtervezve (számítási kémia, molekuláris dokkolás) újabb vegyületeket állítson elő, melyek aglikonjai sokkal erősebb enzim-inhibitor kapcsolódást fognak lehetővé tenni. További vázak keresése szintén fontos teendő, ezen a területen a C-glükózil származékok körében már biztató jelek látszanak. A szövetszelektivitás problémájának megoldásával a glikogén foszforiláz gátlói ígéretes antidiabetikus terápiás lehetőséget jelenthetnek.

Köszönetnyilvánítás

A glikogén foszforiláz inhibitorok szintézisét az OTKA (T32124, T46081, NI-61336) és az NKTH (NK-68578, CK-77712) hosszabb ideje támogatja, része volt a Genomnanotech Debreceni Regionális Egyetemi Tudásközpont (RET-006/2004), illetve jelenleg az innovatív kutatócsoportok támogatási programjában is szerepel (TÁMOP-4.2.2-08/1/2008-0014). Az enzimológiai vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében Dr. Gergely Pál és Docsa Tibor végzi. A szintetikus munkák terén hosszú, gyümölcsöző kapcsolatban állunk Dr. Jean-Pierre Pralyval és csoportjával a Lyoni Egyetemen. A fehérje krisztallográfiai vizsgálatokkal Dr. Nikos G. Oikonomakos illetve (NGO 2008. évi sajnálatos elhalálása után) Evangelia D. Chrysina és munkatársaik (Görög Nemzeti Kutatási Alapítvány, Athén) segítik a szintetikus tervezést. E kapcsolatokat számos kétoldalú Tét együttműködés és MTA projekt támogatta és segíti jelenleg is.

Hivatkozások

- Moller, D. E. *Nature* **2001**, *414*, 821-827.
- Zimmet, P.; Alberti, K. G. M. M.; Shaw, J. *Nature* **2001**, *414*, 782-861.
- Green, A.; Hirsch, N. C.; Pramming, S. K. *Diabetes-Metab. Res. Rev.* **2003**, *19*, 3-7.
- Diamond, J. *Nature* **2003**, *423*, 599-602.
- Egészségügyi statisztikai évkönyv*, Központi Statisztikai Hivatal, 2007.
- A cukorbetegség*. <http://www.origo.hu/tudomany/elet/20040921cukorbetegseg.html> (megtekintés dátuma: 2009. 09. 21.)
- Hengesh, E. J. In *Principles of Medicinal Chemistry*; Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A. Eds.; Williams & Wilkins: Baltimore, 1995; pp. 581-600.
- Ehtisham, S.; Barrett, T. G. *Ann. Clin. Biochem.* **2004**, *41*, 10-16.
- Bloomgarden, Z. T. *Diabetes Care* **2004**, *27*, 998-1010.
- Alberti, G.; Zimmet, P.; Shaw, J.; Bloomgarden, Z.; Kaufman, F.; Silink, M. *Diabetes Care* **2004**, *27*, 1798-1811.
- Panunti, B.; Jawa, A. A.; Fonseca, V. A. *Drug Discov. Today: Disease Mech.* **2004**, *1*, 151-157.
- Stumvoll, M.; Goldstein, B. J.; van Haeften, T. W. *Lancet* **2005**, *365*, 1333-1346.
- Lowell, B. B.; Shulman, G. I. *Science* **2005**, *307*, 384-387.
- Cobb, J.; Dukes, I. In *Annual Reports in Medicinal Chemistry*; Bristol, J. A. Ed.; Academic Press: San Diego, 1998; pp. 213-222.
- Perfetti, R.; Barnett, P. S.; Mathur, R.; Egan, J. M. *Diabetes Metab. Rev.* **1998**, *14*, 207-225.
- Rose, M. L.; Paulik, M. A.; Lenhard, J. M. *Expert Opin. Ther. Patents* **1999**, *9*, 1-14.
- Zhang, B. B.; Moller, D. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 461-467.
- Rendell, M. *Drugs* **2004**, *64*, 1339-1358.
- Cheng, A. Y. Y.; Fantus, I. G. *Can. Med. Assoc. J.* **2005**, *172*, 213-226.
- Padwal, R.; Majumdar, S. R.; Johnson, J. A.; Varney, J.; McAlister, F. A. *Diabetes Care* **2005**, *28*, 736-744.
- Krentz, A. J.; Bailey, C. J. *Drugs* **2005**, *65*, 385-411.
- van de Laar, F. A.; Lucassen, P. L.; Akkermans, R. P.; van de Lisdonk, F. H.; Rutten, G. E.; van Weel, C. *Diabetes Care* **2005**, *28*, 154-163.
- Murata, G. H.; Duckworth, W. C.; Hoffman, R. M.; Wendel, C. S.; Mohler, M. J.; Shah, J. H. *Biomed. Pharmacother.* **2004**, *58*, 551-559.
- Wagman, A. S.; Nuss, J. M. *Curr. Pharma. Design* **2001**, *7*, 417-450.
- Cohen, P. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* **1999**, *354*, 485-495.
- Treadway, J. L.; Mendys, P.; Hoover, D. J. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2001**, *10*, 439-454.
- Saltiel, A. R.; Kahn, C. R. *Nature* **2001**, *414*, 799-806.
- Staehr, P.; Hother-Nielsen, O.; Beck-Nielsen, H. *Diabetes Obes. Metab.* **2002**, *4*, 215-223.
- Morral, N. *Trends Endocrin. Metab.* **2003**, *14*, 169-175.
- Nourparvar, A.; Bulotta, A.; Di Mario, U.; Perfetti, R. *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 86-91.
- Agius, L. *Best Pract. Res. Clin. Endocrin. Metab.* **2007**, *21*, 587-605.
- McCarty, M. F. *Med. Hypoth.* **2000**, *54*, 483-487.
- Kurukulasuriya, R.; Link, J. T.; Madar, D. J.; Pei, Z.; Rohde, J. J.; Richards, S. J.; Souers, A. J.; Szczepankiewicz, B. G. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 99-121.

34. Kurukulasuriya, R.; Link, J. T.; Madar, D. J.; Pei, Z.; Richards, S. J.; Rohde, J. J.; Souers, A. J.; Szczepankiewicz, B. G. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 123-153.
35. Barf, T. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 897-908.
36. Bollen, M.; Keppens, S.; Stalmans, W. *Biochem. J.* **1998**, *336*, 19-31.
37. Radziuk, J.; Pye, S. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2001**, *17*, 250-272.
38. Roden, M.; Bernroider, E. *Best Pract. Res. Clin. Endocrin. Metab.* **2003**, *17*, 365-383.
39. Andersen, B.; Rassov, A.; Westergaard, N.; Lundgren, K. *Biochem. J.* **1999**, *342*, 545-550.
40. Oikonomakos, N. G. *Curr. Protein Pept. Sci.* **2002**, *3*, 561-586.
41. McCormack, J. G.; Westergaard, N.; Kristiansen, M.; Brand, C. L.; Lau, J. *Curr. Pharma. Design* **2001**, *7*, 1451-1474.
42. Lerin, C.; Montell, E.; Nolasco, T.; Garcia-Rocha, M.; Guinovart, J. J.; Gomez-Foix, A. M. *Biochem. J.* **2004**, *378*, 1073-1077.
43. Baker, D. J.; Timmons, J. A.; Greenhaff, P. L. *Diabetes* **2005**, *54*, 2453-2459.
44. Baker, D. J.; Greenhaff, P. L.; MacInnes, A.; Timmons, J. A. *Diabetes* **2006**, *55*, 1855-1861.
45. Freeman, S.; Bartlett, J. B.; Convey, G.; Hardern, I.; Teague, J. L.; Loxham, S. J. G.; Allen, J. M.; Poucher, S. M.; Charles, A. D. *Brit. J. Pharmacol.* **2006**, *149*, 775-785.
46. Baker, D. J.; Greenhaff, P. L.; Timmons, J. A. *Expert Opin. Ther. Patents* **2006**, *16*, 459-466.
47. Somsák, L.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Bokor, É.; Chrysina, E. D.; Alexacou, K. M.; Hayes, J. M.; Tiraidis, C.; Lazoura, E.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2933-2983.
48. Somsák, L.; Nagy, V.; Hadady, Z.; Docsa, T.; Gergely, P. *Curr. Pharma. Design* **2003**, *9*, 1177-1189.
49. Henke, B. R.; Sparks, S. M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *6*, 845-857.
50. Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2008**, *9*, 379-395.
51. Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Johnson, L. N.; Cruciani, G.; Son, J. C.; Bichard, C. J. F.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Kontou, M.; Zographos, S. E. *Acta Cryst.* **1995**, *D51*, 458-472.
52. Györgydeák, Z.; Thiem, J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2006**, *60*, 103-182.
53. Kovács, L.; Ösz, E.; Domokos, V.; Holzer, W.; Györgydeák, Z. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4609-4621.
54. Kannan, T.; Vinodhkumar, S.; Varghese, B.; Loganathan, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2433-2435.
55. Chrysina, E. D.; Kosmopoulou, M. N.; Kardakaris, R.; Bischler, N.; Leonidas, D. D.; Kannan, T.; Loganathan, D.; Oikonomakos, N. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 765-772.
56. Helferich, B.; Kosche, W. *Chem. Ber.* **1926**, *59*, 69-79.
57. Nagy, V., Doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem, 2003.
58. Oikonomakos, N. G.; Kosmopolou, M.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Somsák, L.; Nagy, V.; Praly, J.-P.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 1684-1696.
59. Felföldi, N., Doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem, 2009.
60. Pintér, I.; Kovács, J.; Tóth, G. *Carbohydr. Res.* **1995**, *273*, 99-108.
61. Ichikawa, Y.; Matsukawa, Y.; Nishiyama, T.; Isobe, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 586-591.
62. Likhoshervostov, L. M.; Novikova, O. S.; Shibaev, V. N. *Dokl. Chem.* **2002**, *383*, 89-92.
63. Somsák, L.; Felföldi, N.; Kónya, B.; Hüse, C.; Telepó, K.; Bokor, É.; Czifrák, K. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2083-2093.
64. Felföldi, N.; Tóth, M.; Chrysina, E. D.; Charavgi, M.-D.; Alexacou, K.-M.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 208-213.
65. Somsák, L.; Kovács, L.; Tóth, M.; Ösz, E.; Szilágyi, L.; Györgydeák, Z.; Dinya, Z.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2843-2848.
66. Anagnostou, E.; Kosmopoulou, M. N.; Chrysina, E. D.; Leonidas, D. D.; Hadjiloi, T.; Tiraidis, C.; Zographos, S. E.; Györgydeák, Z.; Somsák, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Kolisis, F. N.; Oikonomakos, N. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 181-189.
67. Petsalakis, E. I.; Chrysina, E. D.; Tiraidis, C.; Hadjiloi, T.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Aich, U.; Varghese, B.; Loganathan, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5316-5324.
68. Czifrák, K.; Hadady, Z.; Docsa, T.; Gergely, P.; Schmidt, J.; Wessjohann, L. A.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 947-956.
69. Hadjiloi, T.; Tiraidis, C.; Chrysina, E. D.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Tsipos, P.; Gimisis, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3872-3882.
70. Alexacou, K. M.; Hayes, J. M.; Tiraidis, C.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Chrysina, E. D.; Archontis, G.; Oikonomakos, N. G.; Paul, J. V.; Varghese, B.; Loganathan, D. *Proteins: Struct. Funct. Bioinf.* **2008**, *71*, 1307-1323.
71. Györgydeák, Z.; Hadady, Z.; Felföldi, N.; Krakomperger, A.; Nagy, V.; Tóth, M.; Brunyánszky, A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4861-4870.
72. Chrysina, E. D.; Bokor, É.; Alexacou, K.-M.; Charavgi, M.-D.; Oikonomakos, G. N.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 733-740.
73. Czákó, Z.; Juhász, L.; Kenéz, Á.; Czifrák, K.; Somsák, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Antus, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6738-6741.
74. Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015.
75. Horne, W. S.; Yadav, M. K.; Stout, C. D.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366-15367.
76. Appendino, G.; Bacchiega, S.; Minassi, A.; Cascio, M. G.; De Petrocellis, L.; Di Marzo, V. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2007**, *46*, 9312-9315.
77. Angell, Y. L.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1674-1689.
78. Bokor, É.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1171-1180.
79. Cismaş, C.; Sovantzis, D.; Hadjiloi, T.; Stathis, D.; Gimisis, T.; Hayes, J. M.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Chrysina, E. D.; Oikonomakos, N. G. 13th European Carbohydrate Symposium, 2005, Bratislava, Slovakia. Book of Abstracts p. 141.
80. Bognár, R.; Somogyi, L.; Szilágyi, L.; Györgydeák, Z. *Carbohydr. Res.* **1967**, *5*, 320-328.
81. Tenchiu (Deleanu), A.-C.; Kostas, I. D.; Kovala-Demertzi, D.; Terzis, A. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1352-1364.
82. Deleanu, A. C.; Kostas, I. D.; Liratzis, I.; Alexacou, K.-M.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G. In *4th Central European Conference Chemistry towards Biology*; Dobogókő, Hungary, September 8-11, 2008. Book of Abstracts p. 80.
83. Szilágyi, L.; Somsák, L.; Docsa, T.; Gergely, P. *nem közölt eredmények*.
84. Bichard, C. J. F.; Mitchell, E. P.; Wormald, M. R.; Watson, K. A.; Johnson, L. N.; Zographos, S. E.; Koutra, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2145-2148.
85. Czifrák, K.; Somsák, L. *nem közölt eredmények*.
86. Hadady, Z., Doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem, 2007.
87. Watson, K. A.; Chrysina, E. D.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Archontis, G.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G. *Proteins: Struct. Funct. Bioinf.* **2005**, *61*, 966-983.
88. Krülle, T. M.; Fuente, C.; Watson, K. A.; Gregoriou, M.; Johnson, L. N.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Synlett* **1997**, 211-213.
89. Ösz, E.; Somsák, L.; Szilágyi, L.; Kovács, L.; Docsa, T.; Tóth,

- B.; Gergely, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1385-1390.
90. Benltifa, M.; Hayes, J. M.; Vidal, S.; Gueyraud, D.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Kizilis, G.; Tiraidis, C.; Alexacou, K.-M.; Chrysina, E. D.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Archontis, G.; Oikonomakos, N. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7368-7380.
 91. Somsák, L.; Nagy, V.; Vidal, S.; Czifrák, K.; Berzsényi, E.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5680-5683.
 92. Nagy, V.; Vidal, S.; Benltifa, M.; Berzsényi, E.; Teilhet, C.; Czifrák, K.; Batta, G.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5696-5707.
 93. Gregoriou, M.; Noble, M. E. M.; Watson, K. A.; Garman, E. F.; Krülle, T. M.; Fuente, C.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Johnson, L. N. *Protein Sci.* **1998**, *7*, 915-927.
 94. Fuente, C.; Krülle, T. M.; Watson, K. A.; Gregoriou, M.; Johnson, L. N.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Synlett* **1997**, 485-487.
 95. Somsák, L.; Nagy, V.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 405-408.
 96. Somsák, L.; Nagy, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1719-1727. Corrigendum 2247.
 97. Oikonomakos, N. G.; Skamnaki, V. T.; Ösz, E.; Szilágyi, L.; Somsák, L.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 261-268.
 98. Archontis, G.; Watson, K. A.; Xie, Q.; Andreou, G.; Chrysina, E. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Karplus, M. *Proteins: Struct. Funct. Bioinf.* **2005**, *61*, 984-998.
 99. Somsák, L.; Nagy, V.; Hadady, Z.; Felföldi, N.; Docsa, T.; Gergely, P. In *Frontiers in Medicinal Chemistry*; Reitz, A. B.; Kordik, C. P.; Choudhary, M. I.; Rahman, A. u. Eds.; Bentham, 2005; pp. 253-272.
 100. Benltifa, M.; Vidal, S.; Gueyraud, D.; Goekjian, P. G.; Msaddek, M.; Praly, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6143-6147.
 101. Tóth, M.; Somsák, L. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **2001**, 942-943.
 102. Tóth, M.; Kövér, K. E.; Bényei, A.; Somsák, L. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4039-4046.
 103. Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Johnson, L. N.; Son, J. C.; Bichard, C. J. F.; Orchard, M. G.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Leonidas, D. D.; Kontou, M.; Papageorgiou, A. *Biochem.* **1994**, *33*, 5745-5758.
 104. Hadady, Z.; Tóth, M.; Somsák, L. *Arkivoc* **2004**, 140-149.
 105. Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Benltifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4773-4785.
 106. Benltifa, M.; Vidal, S.; Fenet, B.; Msaddek, M.; Goekjian, P.; Praly, J.-P.; Brunyánszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4242-4256.
 107. Chrysina, E. D.; Kosmopolou, M. N.; Tiraidis, C.; Kardarakis, R.; Bischler, N.; Leonidas, D. D.; Hadady, Z.; Somsák, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Oikonomakos, N. G. *Protein Sci.* **2005**, *14*, 873-888.
 108. He, L.; Zhang, Y. Z.; Tanoh, M.; Chen, G. R.; Praly, J. P.; Chrysina, E. D.; Tiraidis, C.; Kosmopolou, M.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 596-606.
 109. Bertus, P.; Szymoniak, J.; Jeanneau, E.; Docsa, T.; Gergely, P.; Praly, J.-P.; Vidal, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4774-8.
 110. Bisht, S. S.; Fatima, S.; Tamrakar, A. K.; Rahuja, N.; Jaiswal, N.; Srivastava, A. K.; Tripathi, R. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2699-2703.
 111. Cecioni, S.; Argintaru, O.-A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Praly, J.-P.; Vidal, S. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 148-156.
 112. Czifrák, K.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 269-277.
 113. Nagy, V.; Czifrák, K.; Bényei, A.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 921-927.
 114. Chrysina, E. D.; Oikonomakos, N. G.; Zographos, S. E.; Kosmopolou, M. N.; Bischler, N.; Leonidas, D. D.; Kovács, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Biocatal. Biotransform.* **2003**, *21*, 233-242.

Glucose analogue inhibitors of glycogen phosphorylase as potential antidiabetic agents

A brief description of *diabetes mellitus* and its social and economical consequences is followed by a presentation of the pharmacological inhibition of hepatic glucose production and the role of glycogen phosphorylase in this process as an investigational approach to combat non-insulin-dependent (type 2) *diabetes mellitus*. A detailed survey covers to date the most important stages of inhibitor development among D-glucose derivatives, the most populated class of glycogen phosphorylase inhibitors. Synthesis as well as inhibitory activities of N-β-D-glucopyranosyl-amines, N-substituted-N'-β-D-glucopyranosyl ureas, N-β-D-glucopyranosyl pyrimidines, -purines, and -1,2,3-triazoles, 4-β-D-glucopyranosyl thiosemicarbazones, D-glucopyranosylidene-spiro-hydantoin, -oxathiazoles, and -isoxazolines, C-β-D-glucopyranosyl heterocycles (tetrazole, benzimidazole, benzothiazole, 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazoles), -cyclopropane, (β-D-glucopyranosyl)-

ulopyranosyl)onamid derivatives, and S-β-D-glucopyranosyl sulfonamide are described and structure-activity relationships are analyzed. A most important conclusion drawn from investigation of a large number of glucose derivatives is that the presence of a large, suitably oriented hydrophobic group results in nanomolar inhibitors on several skeletons (N-acyl-N'-β-D-glucopyranosyl ureas, glucopyranosylidene-spiro-oxathiazoles, and -isoxazolines). Next steps of the inhibitor design should be based on finding out essential interactions of these groups with the enzyme (by protein crystallography and NMR methods), design of appropriate substitution patterns (by computational chemistry and molecular docking methods). Equally important is the search for other skeletons. Provided sufficient tissue selectivity can be achieved, inhibition of GP can be expected to become a powerful therapy for type 2 diabetes.

P-Heterociklusok resolválása borkősav-származékokkal¹

UJJ Viktória,^{a,b,*} CZUGLER Mátyás,^c SCHINDLER József,^b FOGASSY Elemér^a és

KEGLEVICH György^a

^aBME, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, Budafoki út 8, 1111 Budapest, Magyarország

^bMTA, BME, Szerves Kémiai Technológia Tanszéki Kutatócsoport, Budafoki út 8, 1111 Budapest, Magyarország

^cMTA, Kémiai Kutatóközpont, Pusztaszeri út 59-67, 1025 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

A P-aszimmetria-centrumot tartalmazó foszforvegyületeket elsősorban aszimmetrikus szintézisekben alkalmazzák homogén katalitikus reakciók katalizátorainak ligandumaként, de ismert néhány gyógyszerként történő felhasználás is.² Királis foszfinok előállítására, a foszfin-oxidok resolválására, majd az így kapott enantiomerek deoxigénezése még előnyösebb eljárás, mint az enantioszelektív szintézis.³ Annak ellenére, hogy a P-királis szerves vegyületek nem találhatók meg enantiomertiszta formában a természetben és előállításuk is nehézkes, az elmúlt évtizedekben rendkívüli módon fejlődött ez a diszciplína, ami nagyrészt más tudományterületek, mint pl. az aszimmetrikus szintézisek és a homogén katalízis fejlődésének köszönhető.⁴

Az irodalomban számos módszert találunk P-aszimmetria centrumot tartalmazó vegyületek resolválására diasztereomer só, molekulakomplex, fémkomplex vagy kovalens diasztereomer képzésen keresztül, továbbá kromatográfiás elválasztásra és kinetikus resolválásra is.⁵ Az eddig leírt eljárások, csak egyedi megoldásokat ismertettek, illetve az alkalmazott királis ágensek magas ára miatt igen költségesek.

A természetes (+)-(2*R*,3*R*)-borkősav (TA) illetve származékai a legelterjedtebben alkalmazott királis reagensek. Racém bázisok százait resolválták borkősavval és *O*-acilezett származékaival a (-)-(2*R*,3*R*)-*O*,*O*'-dibenzoil-borkősavval (DBTA), valamint a (-)-(2*R*,3*R*)-*O*,*O*'-di-*p*-toluil-borkősavval (DPTTA).⁶ Szintén a borkősav módosításával állíthatók elő a TADDOL-származékok. A legismertebb képviselői a (-)-(4*R*,5*R*)-bisz(difenilhidroximetil)-2,2-dimetildioxolán (TADDOL), valamint a (-)-(2*R*,3*R*)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-1,4-dioxaspiro[4.5]dekán-2,3-dimetanol (spiro-TADDOL).^{7,3}

A TADDOL-származékok H-híd akceptorokkal hajlamosak erős intermolekuláris H-hidat képezni. A kristályosodás folyamatában ez enantioszelektív módon olyan szupramolekuláris képződményekhez vezethet, melyek alkalmasak diasztereomer sóképzés útján nem elválasztható racém keverékek szétválasztására.⁷ Toda és munkatársai számos királis vegyületet vizsgáltak molekulakomplexeik gazdavegyületeiként és már korán felismerték a TADDOL-vegyületek átütő jelentőségét ezen a területen.⁸⁻¹⁰

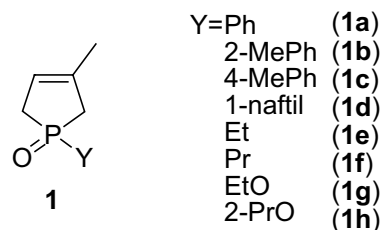
A borkősav-származékok fémsói is kiváló resolválóágensek lehetnek, mivel a DBTA királis megkülönböztetésben

mutatott tulajdonsága kiegészülhet, a fémionok koordinációs képességével.^{3,11-14}

Egy hatékony eljárás kidolgozását tűztük ki célul P-heterociklusok resolválására. Elsőként a 3-metil-3-foszfolén-1-oxidok (**1**) optikai izomerjeinek elválasztását vizsgáltuk, mivel ezek a vegyületek számos reakciósor kiindulási anyagai további más P-heterociklusok szintézise során.¹⁵⁻¹⁸ Nem csak enantiomertiszta vegyületek előállítása volt a célunk, hanem nagyobb méretben is alkalmazható eljárás kidolgozása. Vizsgálni kívántuk továbbá a kidolgozott eljárás kiterjeszthetőségét további P-heterociklusok antipódjainak elválasztására.

2. Eredmények és értékelés

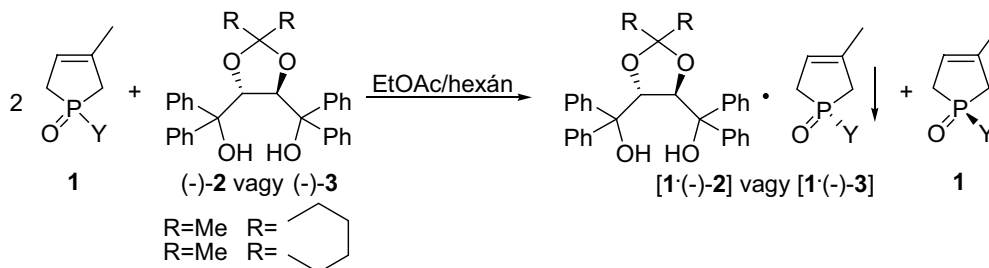
A 3-metil-3-foszfolén-1-oxidok (**1**) sem savas, sem kellően bázikus csoportot nem tartalmaznak, másodrendű kölcsönhatások, köztük H-híd kölcsönhatás kialakítására képes csoportot viszont igen, ezért molekulakomplekként próbáltuk resolválni őket.



1. Ábra.

Hatékony eljárást dolgoztunk ki **1a** antipódjainak elválasztására királis komplexképző TADDOL [(-)-**2**] vagy spiro-TADDOL [(-)-**3**] alkalmazásával.¹⁹ A módszert kiterjesztettük további hét származék, aril-, alkil-, alkoxi-3-foszfolén-oxidok (**1b-h**) resolválására. A racém foszfolén-oxidokat (**1**) fél ekvivalens TADDOL-lal [(-)-**2**] vagy spiro-TADDOL-lal [(-)-**3**] reagáltatva etil-acetát – hexán oldószerkeverékben, a legtöbb esetben 1:1 arányú kristályos diasztereomer molekulakomplexeiket kaptunk (2. ábra). A diasztereomer keverékeket átkristályosítással tisztítottuk, a diasztereomerekből az enantiomerek visszanyerése pedig oszlopkromatográfiás elválasztással történt. A foszfolén-oxidokat (**1**) magas enantiomertisztasággal, hét vegyület esetében 95%-nál nagyobb ee értékkel kaptuk (1. táblázat).²⁰⁻²²

*Levelezőszervező. Tel.: 463-1111/1884; fax: 463-3648; e-mail: vujj@mail.bme.hu



2. Ábra. A 3-metil-3-foszfólen-oxidok (1) resolválása TADDOL-lal vagy spiro-TADDOL-lal [(-)-2 vagy (-)-3].

1. Táblázat. A 3-metil-3-foszfólen-oxidok (1) resolválása TADDOL-lal vagy spiro-TADDOL-lal [(-)-2 vagy (-)-3].

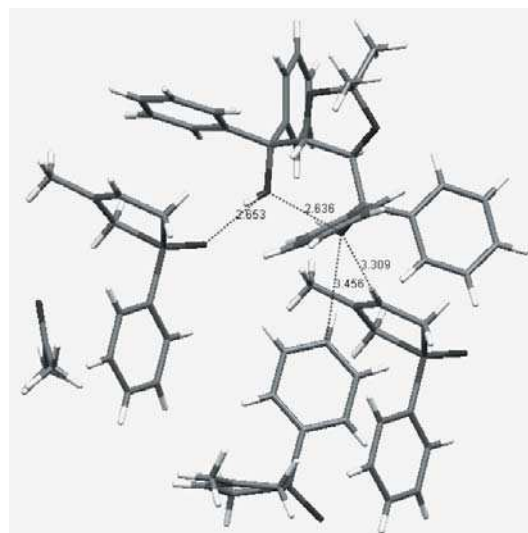
	TADDOL [(-)-2]				spiro-TADDOL [(-)-3]			
	ee ^a (%)	Termelés ^b (%)	S ^c (-)	Absz. konfigur.	ee ^a (%)	Termelés ^b (%)	S ^c (-)	Absz. konfigur.
1a	97	44	0,43	<i>S</i>	>99	29	0,29	<i>S</i>
1b	57	49	0,28	<i>S</i>	>99	41	0,41	<i>S</i>
1c	69	42	0,29	<i>S</i>	>99	30	0,30	<i>S</i>
1d	70	42	0,29	<i>S</i>	>99	55	0,55	<i>S</i>
1e	24	36	0,09	<i>R</i>	58	45	0,26	<i>R</i>
1f	95	35	0,33	<i>R</i>	89	30	0,27	<i>S</i>
1g	44	25	0,11	<i>S</i>	95	50	0,48	<i>R</i>
1h	>99	5	0,05	<i>R</i>	>99	37	0,37	<i>R</i>

^a Az enantiomertisztaság meghatározása királis állófázisú HPLC (Chiralpack AD) illetve GC (BetaDEC™) alkalmazásával történt kétszeres átkristályosítást követően. ^b Termelés kétszeres átkristályosítást követően. ^c Reszolválhatóság, vagy *Fogassy-paraméter*: az enantiomertisztaság és termelés szorzata.²³

A kristályszerkezeteket és az abszolút konfigurációt az egykristályok röntgendiffrakciós vizsgálatával határoztuk meg az [(*S*)-**1a**•(-)-**2**•aceton] (3. ábra), az [(*R*)-**1e**•(-)-**3**], az [(*R*)-**1f**•(-)-**2**] és az [(*S*)-**1a**•(-)-**3**•aceton] diasztereomer komplexek esetében. Az elsődleges stabilizáló kölcsönhatás az intermolekuláris H-híd kölcsönhatás a vendégmolekula (1) P=O csoportjának O-atomja és a TADDOL-származék [(-)-**2** vagy (-)-**3**] egyik hidroxilcsoportja között, valamint az intramolekuláris H-híd a [(-)-**2** vagy (-)-**3**] két hidroxilcsoportja között. További gyengébb C-H...O és C-H...π kölcsönhatások is jelentős szerepet kapnak a kristályszerkezetek kialakításában.¹⁹⁻²¹

A többi foszfólen-oxid (**1b-d,g,h**) abszolút konfigurációját UV és CD-spektroszkópiái, valamint kvantumkémiai számításokkal határoztuk meg.^{20,24}

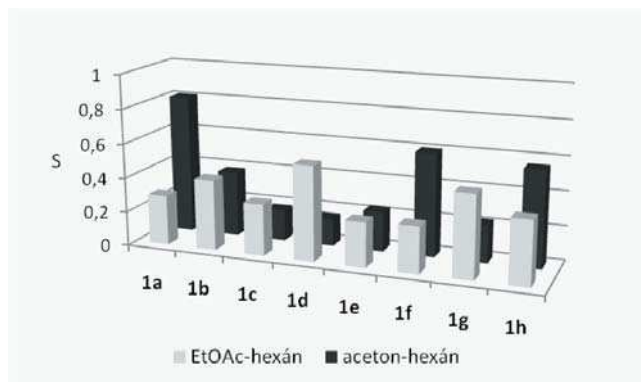
A további kísérletek során megállapítottuk, hogy fél ekvivalens resolválóágenssel érhető el maximális resolválhatóság, míg a kristályosítási idő nem befolyásolta jelentős mértékben a resolválást. Oldószerkeletként alkalmazható etil-acetát – hexán illetve acetón – hexán (4. ábra). Az acetón több esetben beépült a kristályszerkezetbe, vagy esetenként „kiszorította” a foszfólen-oxidot (1) a molekulakomplexből. Az irodalom szerint olyan oldószer alkalmazható a resolválások során, amely nem alakít ki H-hidat a TADDOL-származékokkal, mint pl. a hexán vagy a toluol. Az eredményeink alapján azonban megállapítható, hogy potenciálisan H-híd akceptor oldószer (pl. acetón) is kiválóan alkalmazható a resolválások során, csak az oldószer mennyiségét kell optimalizálni.



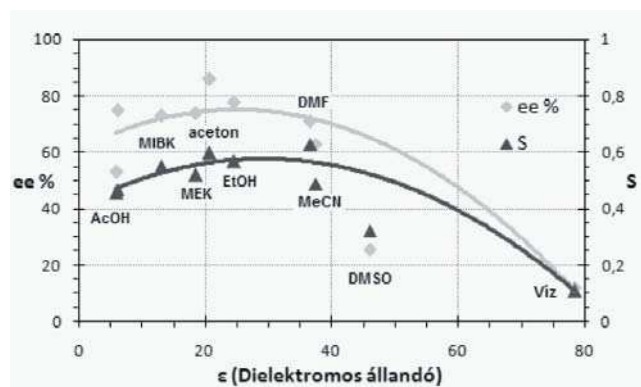
3. Ábra. A [(-)-**1a**•(-)-**2**•aceton] egykristály röntgen felvétele alapján feltételezett kölcsönhatások (a H-híd és CH...O kölcsönhatásokat szaggatott vonallal jelöltük és a hídfeatomok távolságát tüntettük fel (Å)).

További oldószerek (így az AcOH, MIBK, MEK, acetón, EtOH, DMF, MeCN, DMSO és a víz) hatását (2 ekv. mennyiségben) adalék oldószerként vizsgáltuk, mert önmagukban oldószerként alkalmazva őket nem képződött kristályos diasztereomer. Összefüggést találtunk az adalék oldószerek dielektromos állandója és a resolválhatóság között, miszerint **1a** resolválásakor spiro-TADDOL-lal [(-)-**3**], az alapeljáráshoz képest jobb resolválhatóságot

értünk el, ha az adalék oldószerek dielektromos állandója (ϵ) 5 és 40 közé esett (pl. aceton, EtOH, DMF) (5. ábra).²⁰



4. Ábra. A resolválhatóság (S) értékek összehasonlítása foszfolén-oxidok (1) spiro-TADDOL-lal [(–)-3] végzett resolválása során különböző oldószerelegekben



5. Ábra. 1-Fenil-3-foszfolén-oxid (1a) resolválása spiro-TADDOL-lal [(–)-3] adalék oldószer (2 ekv.) jelenlétében.

Az általunk kidolgozott resolválási eljárás alkalmas a P-atomon különböző aril-, alkil- és alkoxi-helyettesítőt tartalmazó 3-metil-3-foszfolén-oxidok (1a-g) resolválására. A későbbiekben bizonyosodott eljárásunk szélesebb körű alkalmazhatósága, ugyanis diasztereomerek, az 1-mentiloxi-3-foszfolén-oxid (1i) elválasztására is, valamint további foszfolén-származékok és más P-heterociklusok resolválására is alkalmazható volt. Az 1-(4-metilfenil)-2-foszfolén-oxid (4), sőt az 1-fenil-3-foszfolén-szulfid (5)²⁰ is resolválható volt. Áttörést jelentett, hogy hattagú P-heterociklusok, úgymint az 1-fenil-1,2-dihidrofoszfinin-oxid (6)²⁵ és a 6-dietilamino-dibenzo[c,e][5,6]oxafoszforin-oxid

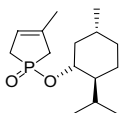
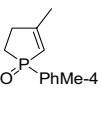
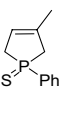
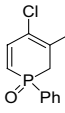
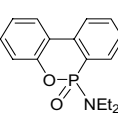
(7) enantiomerjeinek elválasztását is meg tudtuk valósítani (2. táblázat).

Nem csupán enantiomertiszta vegyületek előállítása volt a cél, hanem nagyobb méretben is alkalmazható eljárás kidolgozása. Ezért a későbbiekben olyan resolválóágensek felé irányult a figyelmünk, amelyek könnyen hozzáférhetőek és olcsók. A borkősav és O-acilezett-származékai önmagukban nem alkalmasak e vegyületek resolválására, viszont a borkősav-származékok kalcium-sói igen.

Kihasnálva a kalcium koordináló képességét, valamint a borkősav-származékok kiváló enantiomer felismerő képességét, egy másik eljárást is kidolgoztunk a 3-metil-3-foszfolén-1-oxidok (1a-h) optikai izomerjeinek elválasztására *O,O'*-dibenzoil-(2*R*,3*R*)-borkősav (DBTA) vagy *O,O'*-di-*p*-toluil-(2*R*,3*R*)-borkősav (DPTTA) savanyú-kalcium-sóival [(–)-Ca(H-DBTA)₂, (–)-8 vagy (–)-Ca(H-DPTTA)₂, (–)-9] koordinációs komplexképzésen keresztül. A foszfolén-oxidokat (1) negyed ekvivalens kalcium-sóval [(–)-8 vagy (–)-9] reagáltattuk majd a diasztereomer keverékeket digerálással tisztítottuk. A resolválás során [Ca(1)₂(TA[#])₂] (ahol TA[#]: H-DBTA vagy H-DPTTA) általános képletű diasztereomer komplexek keletkeztek. Kivétel volt a [Ca((S)-1a)(H-DPTTA)₂(H₂O)] és a [Ca((S)-1f)(H-DBTA)₂(H₂O)]. Az enantiomereket egyszerű preparatív eljárással, vízes ammóniás megbontással nyertük ki. A foszfolén-oxidokat (1) magas enantiomertisztsággal, hat vegyület esetében 90%-nál nagyobb ee értékkel kaptuk (6. ábra, 3. táblázat). Az eljárás léptéke növelhető, az 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid (1a) resolválása során (–)-8 alkalmazásával 17 g racém vegyületből 4 g (*R*)-1a (ee 96%) enantiomert sikerült előállítani, ami közel 50%-os hatékonyságot jelent.^{26,27}

Három foszfolén-oxid (1a,d,f) esetében mindkét antipód kinyerésére alkalmas eljárást dolgoztunk ki természetes borkősavból származtatott resolválóágens [(–)-8 vagy (–)-9] felhasználásával. Az 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-oxid (1a) resolválásakor azt használtuk ki, hogy a két resolválóágens [(–)-8 és (–)-9] különböző enantiomereket preferál. Az 1-naftil-3-metil-3-foszfolén-oxid (1d) resolválása során a [(+)-1d] elválasztását követően az anyalúg újraszolválásával nyertük ki a (–)-antipódot.²⁶ Az 1-propil-3-metil-3-foszfolén-oxid (1f) esetében pedig azt hasznosítottuk, hogy a (–)-8 resolválóágens különböző oldószerelegekben ellentétes enantiomerekkel képez diasztereomer komplexeket.²⁷

2. Táblázat. További P-heterociklusok resolválása TADDOL-lal [(–)-2] vagy spiro-TADDOL-lal [(–)-3]

					
ee (%)	>99	96	99	89	86
S (-)	0,25	0,36	0,42	0,29	0,09
[α] _D ²⁵	– 77,6 (c 0,4, CHCl ₃)	– 223,0 (c 1, CHCl ₃)	+ 7,8 (c 1, CHCl ₃)	– 169,1 (c 0,5, CHCl ₃)	– 32,4 (c 1, CHCl ₃)

A: A racém foszfolén-oxidot (1a) (0,48 g, 2,49 mmol) és a TADDOL-t [(–)-2] (0,58 g, 1,25 mmol) forralás közben 1 ml etil-acetátban oldjuk, majd hozzáadunk 5 ml hexánt. Két órás kristályosítást követően, a kivált kristályokat szűrjük, ezt követően szárítás után 0,59 g (ee 71%, 72%) [(–)-1a•(–)-2] molekulakompleket kapunk. A diasztereomer komplex 1 ml etil-acetát és 5 ml hexánban történő egyszeri átkristályosítása után ee 87%-os tisztasággal és 54%-os termeléssel, kétszeri átkristályosítás után ee 97%-os tisztasággal és 43%-os termeléssel kapjuk a [(–)-1a•(–)-2] molekulakompleket. A diasztereomer komplex megbontása szilikagél oszlopon történik, kloroform – metanol (97:3) eluenst alkalmazva. Első frakcióként a foszfolén-oxidot [(–)-(S)-1a] kapjuk. Az elválasztás után 96 mg (ee 97%, 40%) (–)-(S)-1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxidhoz [(–)-(S)-1a] jutunk, $[\alpha]_D^{25} = -37,0$ (c 1, CHCl₃).

Az 1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxid (1a) reszolválása Ca(H-DBTA)₂ [(–)-8] alkalmazásával – reprezentatív eljárás B: A Ca(H-DBTA)₂ [(–)-8] (17,0 g, 21,5 mmol) reszolválóágenst forralás közben 40 ml etanolban oldjuk és hozzáadjuk a racém foszfolén-oxid (1a) (16,5 g, 86,1 mmol) 40 ml etil-acetátban készült oldatát. Négy órás kristályosítást követően, a keletkező kristályokat szűrjük, ezt követően szárítás után 21,4 g (ee 53%, 85%) diasztereomer kompleket kapunk. A kivált kristályok 44 ml 10:1 etanol – víz oldószerkelegyben 24 órás digerálásával 13,2 g (96% ee, 52%) [Ca(R)-1a]₂(H-DBTA)₂(H₂O)] kompleket (Op: 177 °C) kapunk. A diasztereomert 40 ml 10%-os vizes ammónia oldattal megbontjuk és 40 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves fázist 10 ml vízzel mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, majd bepárlást követően 4,0 g (ee 96%, 48%) (+)-(R)-1-fenil-3-metil-3-foszfolén-1-oxidot [(+)-(R)-1a] kapunk, $[\alpha]_D^{25} = +35,5$ (c 1, CHCl₃).

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a T075236 és T 067679 számú OTKA támogatásért.

Hivatkozások

1. Ujj, V. Ph.D. Értekezés, BME, 2009.
2. Quin, L. D. *A guide to organophosphorus chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 2000.

Resolution of P-heterocycles with tartaric acid derivatives

Recently our attention was directed to the preparation of chiral phosphine oxides since this area is a current challenge in synthetic organic chemistry, as transition metal complexes of chiral phosphines could provide high enantioselectivity in homogenous catalytic reactions. From practical point of view, preparation and resolution of racemic phosphine oxides followed by deoxygenation is still more widespread than enantioselective synthesis. We have found that 1-aryl-, 1-alkyl- and 1-alkoxy-3-methyl-3-phospholene 1-oxides can be resolved via molecular complex formation with (–)-(4*R*,5*R*)-4,5-bis(di phenylhydroxymethyl)-2,2-dimethyldioxolane (TADDOL) or (–)-(2*R*,3*R*)-α,α',α'-tetraphenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2,3-dimethanol (spiro-TADDOL). The enantiomers prepared by the resolution of eight racemic phospholene oxides are new

3. Faigl, F.; Kozma, D. In *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods*; Toda, F. Ed.; Kluwer Academic Press: Dordrecht, 2004; pp. 73-101.
4. Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1994.
5. Pietrusiewicz, K. M.; Zablocka, M. *Chem. Rev.* 1994, 94, 1375-1411.
6. Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H. *Enantiomers, racemates, and resolutions*; Wiley: New York, 1981.
7. Seebach, D.; Beck, A.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2001, 40, 92-138.
8. Toda, F.; Tanaka, K. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 551-554.
9. Toda, F.; Takaya, K. *J. Org. Chem.* 1988, 53, 3607-3609.
10. Toda, F. In *In Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods*; Toda, F. Ed.; Kluwer Academic Press: Dordrecht, 2004.
11. Mravik, A.; Böcskei, Z.; Katona, Z.; Markovits, I.; Fogassy, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 1534-1536.
12. Mravik, A.; Böcskei, Z.; Katona, Z.; Markovits, I.; Pokol, G.; Menyhárd, D. K.; Fogassy, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1996, 1983-1984.
13. Elekes, F.; Kovari, Z.; Mravik, A.; Böcskei, Z.; Fogassy, E. *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 2895-2900.
14. Mravik, A.; Böcskei, Z.; Simon, K.; Elekes, F.; Izsáki, Z. *Chem. Eur. J.* 1998, 4, 1621-1627.
15. Keglevich, G. *Synthesis* 1993, 931-942.
16. Keglevich, G. *Curr. Org. Chem.* 2006, 10, 93-111.
17. Keglevich, G. *Rev. Heteroatom Chem.* 1996, 14, 119-136.
18. Keglevich, G. In *Phosphorus Heterocycles I*; Bansal, R. K. Ed.; Springer: Berlin 2009; pp. 65-99.
19. Novák, T.; Schindler, J.; Ujj, V.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 2599-2602.
20. Novák, T.; Ujj, V.; Schindler, J.; Czugler, M.; Kubinyi, M.; Mayer, Z. A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 2965-2972.
21. Novák, T.; Schindler, J.; Ujj, V.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* 2008, 183, 543-546.
22. Fogassy, E.; Keglevich, G.; Novák, T.; Schindler, J.; Ujj, V. Hung. Patent HU0700278, 2007.
23. Sheldon, R. A. *Chirotechnology*; Marcel Dekker: New York, 1993.
24. Mayer, Z. A.; Kállay, M.; Kubinyi, M.; Keglevich, G.; Ujj, V.; Fogassy, E. *J. Mol. Struct.-Theochem* 2009, 906, 94-99.
25. Ujj, V.; Kerényi, A.; Laki, A.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Lett. Org. Chem.* 2010, 7, Nyomdában.
26. Ujj, V.; Schindler, J.; Novák, T.; Czugler, M.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 1973-1977.
27. Ujj, V.; Schindler, J.; Bagi, P.; Madarász, J.; Fogassy, E.; Keglevich, G. *Chirality* 2009, Nyomdában.

compounds. Chiral HPLC or GC methods were developed to determine of the enantiomeric excesses. Our resolution process was extended to other P-heterocycles as well to prove the general value of the novel procedure. Furthermore, it was also shown that the 3-methyl-3-phospholene 1-oxides can be resolved via diastereomeric coordination complex formation using calcium hydrogen salt of tartaric acid derivatives (–)-Ca(H-DBTA)₂ and (–)-Ca(H-DPTTA)₂. It was found that enantiomeric excesses of the products can be improved by changing the composition of the solvent mixtures and the amount of the resolving agents. Using the natural tartaric acid derivatives, a method was developed for separation of both enantiomers of 3-methyl-3-phospholene oxides. Five diastereomeric complex structures and the absolute configuration of the enantiomers were determined by single crystal X-ray analysis. The new chiral phosphine oxides may serve, after deoxygenation, as novel chiral P-ligands in transition metal complexes.

Életem és munkásságom

RÉTEY János*

*Lehrstuhl Biochemie im Institut für Organische Chemie der Universität Karlsruhe (most Karlsruhe Institute of Technology),
Fritz-Haber-Weg, D-76128-Karlsruhe*



Rétey János

Mint gimnazista 1945-1951-ig két kedvenc tantárgyam volt, az irodalom és a kémia. Írtam is verseket, de olyanokat, hogy a kommunizmusban azért lecsuktak volna. Ettől függetlenül 1951 júniusában családommal együtt budai házunkból kitelepítettek. Több, mint 2 évig egy tanyavilágban, Orosházától kb. 10 kilométerre laktunk, villany és vízvezeték nélkül. Minthogy alig szabadott valamit magunkkal vinnünk, mezőgazdasági munkával kerestük meg a kenyerünket. 1953-ban, Sztálin halála után, Nagy Imre lett miniszterelnök. Ő a kitelepítést törvénytelennek nyilvánította ki. Nekem a legfontosabb az volt, hogy a hiányzó érettségit letehessem. Volt iskolám, a budai József Attila gimnázium nem akart visszavenni, egyedül a budapesti Piarista gimnáziumban kezdhettem el az érettségi osztályt. Ugyan két év szünet után sok bepótolni való volt, de megtanultam keményen dolgozni és így 1954 júniusában leérettségiztem kitűnő eredménnyel. Osztályidegen mivoltom miatt ez nem volt elég, hogy felvegyenek egyetemre. Egyedül a Kertészeti Főiskolára volt reményem, mert egy professzor protezsált. Az előljáró Földművelésügyi Minisztérium ugyan megvetozte felvételemet, de októberben (egy hónappal a kezdés után) mégis sikerült egy trükkel bejutnom az első évfolyamra. Évvégi vizsgáimat a legjobb eredményekkel tettem le, különösen a kémiát élveztem, mert a tanárnő nagyon jól adott elő.

Sajnos 1955-ben Rákosi megbuktatta Nagy Imrét és a 130-as számú évfolyamból 30-unkat osztályidegen és külak származás miatt kizártak. Így egy évig segédmunkáskodtam,

mert minden fellebezésem a kizárás ellen eredménytelen volt. 1956 nyarán megint politikai enyhülés kezdődött (Hruscsov Sztálin-ellenes beszéde, Petőfi-kör) és szeptemberben visszavettek a Kertészeti Főiskolára.

Az Októberi Forradalomban résztvettem és csatlakoztam a Főiskola fegyveres diákcsoportjához. Az oroszok elfogtak és 3 napig a Citadella pincéjében voltam kb. 100 magyar katonával bezárva. ÁVO-s kihallgatások, stb. Kiszabadulásom után még reménykedtünk, hogy a Nyugat segít, de mikor november 20-ig ez nem következett be, elhatároztam, hogy disszidálok. Minthogy Kőszeg környékén jól kiismertem magam (gyerekként ott nyaraltunk nagynéném panziójában), három kollegámmal a Kelenföldi tejipari üzem leponyvázott teherautóján Szombathelyre indultunk. Az oroszok többször is megállítottak, de azt mondtuk, hogy a tejipari üzem munkásai vagyunk és tejért megyünk Budapestre. Szombathelyre november 21-én estefelé értünk. Már sötét volt és egy kb. 50 éves hölgy a csoportunkban nem akart sötétben elindulni. Így a kórház portásánál jelentkezünk és egy ismerős főorvosra hivatkozva megengedte, hogy a porta várószobájában éjjelezzünk. Alvás persze nem volt, mert az oroszok egész éjjel szállították be a sebesülteket, akiket a határnál meglőttek. Ez nem növelte a hangulatot és elhatároztuk, hogy pirkadatkor észak irányába indulunk Kőszeg felé, ahol én kiismertem magam. Kb. 10 kilométeres gyaloglás után egy faluba jutottunk, ahol egy parasztházban reggelit kaptunk és a gazda felajánlotta, hogy elvezet a határig. A végén erdőbe értünk, ahol vezetőnk kijelentette, hogy a határ 100 méterre van és ő most visszafordul. Így én mentem előre és egyszer csak egy orosz katonát „dávajgitárral” láttam előttünk. Lehasaltunk, de ő nem jött felénk. Így kerülővel, egy tisztáson rohantunk a határ felé, amit egy patak jelzett. Ugyan egy kis akácusból orosz katonák rohantak utánunk és lövöldöztek, de szerencsésen elértük a határt. Ausztriában egy lovas kocsit láttunk. Tulajdonosa ganét szórt, tudott magyarul, és azt mondta, hogy ha kész a munkával, felszállhatunk és elvisz a közeli faluba (Rohonc/Rechnitz), ahol már vannak menekültek és a Vörös Kereszt gondozza őket.

Még aznap Steyr városkába vittek. Elhatároztam, hogy vagy Svájcba vagy Svédországba megyek, mert ott 150 éve béke volt. Egy hét múlva már Svájcban voltam. Ott nagyon kedvesen fogadtak. A Zürichi Műegyetemen (ETH) akartam kémiát tanulni, de először németül kellett megtanulnom, mert orosz volt az egyetlen idegen nyelvem.

Már januárban Zürichben voltam, és még a hónap végén kb. 10 magyarral elkezdhattuk a laborgyakorlatokat.

Megint nagy ráhajtás volt. 1958 tavaszán letettem a „Vordiplom”-ot, a szemeszteri szünetekben kémiai

*e-mail: janos.retey@kit.edu

üzemekben dolgoztam és a megtakarított pénzből egy diákakcióval Angliába repültem, angolul tanulni.

Először Cambridge környékén megint mezőgazdasági munkát végeztünk. Zöldbab- és almaszedés, stb.

Szeptember közepétől október közepéig aztan Cambridgeben egy angol kurzust végeztem.

1960-ban már megszereztem a kémiai diplomát és szeptemberben elkezdtem a doktori munkát Prelog professzornál. Témám az enzimatikai reakciók sztereospecifitásáról szólt. Két évig tartott amíg a szükséges enzimet izoláltam (1960-62-ben még nem voltak olyan jó módszerek és felszerelések). A megfelelő méréseket fél év alatt elvégeztem, úgy hogy 1963 május 1-én (!) letettem a doktori vizsgát. Pár héttel előbb, egy társam, Kis Zoltán, aki velem egy laborban dolgozott, mondta, hogy autójával Münchenbe utazik egy rokonát meglátogatni és engem is elvinne. Minthogy Münchennek minden szempontból jó híre volt, gondoltam, hogy ott fogok posztdoktoranduszi állást keresni. Prelog tanácsára Feodor Lynen professzornál jelentkeztem. Titkarnője nagyon kedvesen fogadott és megkérdezte Lynent, hogy van-e egy kis ideje velem beszélni, habár bejelentetlenül jöttem. Így is volt, és kb. 20 perc múlva meg is egyeztünk, hogy május elején hozzá jövök. Igért 600 DM ösztöndíjat is. Ő az egyetem Biokémiai Tanszékét vezette, de ugyanakkor a Max-Planck-Intézet igazgatója is volt.

Mikor visszatérve Prelognak beszámoltam eredményes utamról, ajánlotta, hogy szerezzek egy svájci ösztöndíjat. Beajánlott Karrer professzorhoz (Nobel-díjas), aki egy ipar által támogatott ösztöndíjosztó alapítvány feje volt (az ő tiszteletére Karrer-Stipendiumnak hívták). Prelog ajánlatára megadta az ösztöndíjat, havi 1000 svájci frankot, ami akkor 800 DM-nek felelt meg. Így a Lynen-féle ösztöndíjról lemondtam és május elején már saját kis Renault autómmal mehettem el Münchenbe. Ott sikerült az Isar partján egy egyszobás lakást bérelni és rögtön el is kezdtem a kutatómunkát. Lynen előző munkái közül leginkább a koenzim B₁₂-től függő enzimreakciók keltették fel érdeklődésemet, és mint sztereokémikus azt javasoltam, hogy a metilmalonil-CoA abszolút konfigurációját derítsem fel.¹ Ismert volt, hogy a biotin enzim, a propionil-CoA-karboxiláz, a metilmalonil-CoA egy bizonyos sztereoizomerjét produkálja, viszont a B₁₂-es mutáz csak a másik sztereoizomert fogadja el.² Így egy epimerázra van szükség, hogy a propionsav-CoA észteréből a borostyánkősavnak megfelelő észter álljon elő. Megjegyzendő, hogy én csak a radioizotópos laboratóriumban kaptam helyet és ott egyedül dolgoztam. (Ma ez már tiltva lenne).

Már egy hét múlva meglett az első eredmény. A karboxiláz által előállított metilmalonil-CoA-t Raney nikkellel a sztereokémiai szempontból stabilabb β-hidroxil-izobutánsavra redukáltam, aminek az abszolút konfigurációját meghatároztam. Később a karboxiláz-reakció sztérikus lefolyását is sikerült izotópos jelöléssel meghatározni.^{3,4}

Müncheni tartózkodásom alatt még egy másik témával is foglalkoztam, mégpedig a hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) redukáz mechanizmusával. Ez a reakció azért fontos, mert a terméke mevalonsav,⁵ ami az izoprenoidek, többek közt

a koleszterinnek, kiinduló anyaga. A HMG-CoA reduktaztató statinok a legfontosabb gyógyszerek közé tartoznak. Sikerült kitalálni, hogy a közbeeső terméke a reakciónak a mevaldát-CoA hemitioacetál, melynek egyes statinokhoz hasonló szerkezete van.⁶

1965 márciusában visszatértem Zürichbe és az ETH-án professzor Duilio Arigoni laboratóriumában kaptam egy tanársegédi állást. Lynen-től kaptam egy pár milligramm koenzim B₁₂-öt (akkor még nem volt vehető) és a propándiol dehidráttal bebizonyítottam, hogy hasonlóan a többi B₁₂-es enzimreakciókhoz nem csak a H-atom, hanem egy másik csoport, itt az OH is vándorol.⁷⁻⁹ Tehát a propán-1,1-diol egy közbeeső termék. Egy másik témám a borostyánkősav dehidrogenáz mechanizmusa és sztereospecifitása volt.^{10,11} Az idea Arigontól származott, de John Cornforth-al is együttműködtünk, aki a sztereospecifikusan deuterált borostyánkősav cirkulárdikroizmus spektrumát mérte. A legérdekesebb és legtöbbet citált munkám a zürichi laboratóriumban a királis metilcsoport (CHDT) előállítása és az abszolút konfigurációjának meghatározása volt.¹² Minthogy a trícium csak nyomos mennyiségben van jelen, optikai forgatás alkalmazása nem jöhet számításba. Arigoni már 1960 körül egy előadásban, amin én jelen voltam, elmondta, hogy enzimek segítségével, hogyan lehetne megoldani a kérdést. Minthogy én Lynennel megtanultam enzimekkel dolgozni, javasoltam hogy nekilátok a munkának. Arigoni beleegyezett és így egy diplomandusszal, Jürg Lüthyvel, szintetizáltam királis ecetsavat (CHDTCOOH).

Ekkor meghallottuk, hogy Cornforth is azon dolgozik (ő engem meghívott a Londonba 1968 decemberében tartott „Pedler Lecture” alkalmából úgynevezett „satellite lecturer”-nek. Hazatérve Zürichbe ráhajtottam a szükséges enzimizolálásra (még Karácsonykor is dolgoztam) és év végére kész lett a királis metilcsoport abszolút konfigurációjának meghatározása. Így 1969 elején a mi munkánk Cornforth-éval együtt a Nature folyóiratban lett publikálva. Utána még kidolgoztam egy alternatív módszert is a királis ecetsav abszolút konfigurációjának meghatározására, ami szintén a Nature-ben lett publikálva.¹³

1968-ban kineveztek az ETH-n „Oberassistent”-nek. 1969-ben a Lausanni egyetemen tartottam hetenként előadás-sorozatot az enzimreakciók sztereokémiájáról. 1970-ben a zürichi ETH bízott meg, hogy a biológusoknak szerves kémiát adjak elő.

Dolgozataim eredményeként több helyre meghívtak előadásokat tartani, így Würzburgba, Münchenbe, Göttingenbe, Genfbe és 1971 júniusában Karlsruheba. Ott az előadásom után mondták, hogy a biokémia tanszék vezetője betegség miatt korai nyugdíjba ment és ha érdekel az állás, küldjem el egy megfelelő levéllel publikációs listámat.

Zürichbe visszatérve megbeszéltem Elsbeth-tel, akit még 1966-ban feleségül vettem és már két gyermekünk is született, Barbara 1968-ban, Albert 1970-ben. Elsbeth, születéstől svájci, beleegyezett, hogy Németországba költözzünk. Így megpályáztam a karlsruhei állást. Ebben megerősített professzor L. Ruzicka véleménye is, aki mint emeritusz még mindig bejárt és 1911-ben a karlsruhei egyetemen doktorált. 1939-ben kapott Nobel-díjat.

1972 januárjában megkaptam a meghívást a karlsruhei tanszék vezetésére, áprilisban elfogadtam az ajánlatot és május elejétől

kezdve hetenként egyszer utaztam Karlsruheba (kb. 3 óra vonattal) biokémia előadásokat tartani. Zürichben is tovább tartottam a szerves kémia előadásokat.

1972 tavaszán megkaptam a svájci állampolgárságot és ettől kezdve minden nyáron Magyarországra látogathattunk és szüleimmel együtt a Balatonra mehettünk. 1972 szeptemberében aztán a munkahetet Karlsruheban töltöttem, a tanszéket berendeztem és csak hétvégén voltam a családommal. November közepén aztán az egész család Karlsruheba költözött.

Közben elkezdtem a kutatómunkát is, az első doktoranduszok és posztdoktoranduszok is jöttek. A főtéma még mindig a B₁₂-ös enzimreakciókról szólt,¹⁴⁻³⁷ amikről még kémiai modelleket is csináltunk,^{38,39} de más enzimek is hozzájöttek, pl. az urokanáz,⁴⁰⁻⁴⁸ a dihydroorotát dehidrogenáz,⁴⁹ alkohol dehidrogenáz,⁵⁰ glicerinaldehid-3-foszfát dehidrogenáz,⁵¹ a foszfoketoláz,⁵² a fenilpiruvát tautomeráz,⁵³ a pirogallol-floroglucin transzhydroxiláz,^{54,55} és a β-lizin-mutáz.^{56,57} Külföldi előadások mellett (pl. Gordon-konferenciákon, Kanadában, Magyarországon) még több folyóirat „Editorial Board”-jának is tagja lettem, így az European Journal of Biochemistry-nek, később az Archives of Biochemistry & Biophysics-nek és még máig a Current Opinion of Chemical Biology-nek, a Biorganic Chemistry-nek és a Chemistry&Biodiversity-nek.

1995 óta mehanisztikus szempontból szintén érdekes enzimreakciók, az α-aminosav-ammónia-liázok foglalkoztatták kutatócsoportom egy részét. Az első eredményeket hisztidin-ammónia-liázzal (HAL) sikerült megkapni.⁵⁸⁻⁶³ Miután az enzimet kristályosítottuk, Georg Schulz freiburgi professzorral való együttműködés eredményeként az enzim kristályszerkezetét is felderítettük.⁶⁴ Meglepetésként, egy addig nem ismert prosztetikus csoportot, a metilidén-imidazolont (MIO) találtuk a HAL aktív helyén. Ez egy igen erős elektrofil és az aktivitáshoz feltétlenül szükséges.⁶⁵ Első javaslatom az volt, hogy a MIO az aromás gyűrűt támadja és így a β-protont aktiválja.⁶⁶⁻⁶⁸ Egy másik, a növényeknél fontos enzimmel, a fenilalanin-ammónia-liázzal (PAL) is hasonló eredményeket értünk el.⁶⁹⁻⁷⁹ Kimutattuk, hogy itt is MIO a prosztetikus csoport és hogy épp úgy, mint a HAL-nál, az egy internális tripeptidből (alanin-serin-glicin) posztranszlacionálisan kepződik.⁸⁰ A PAL terméke transz-fahéjsav, ami a kumarinok és a lignin kiinduló anyaga. Így a herbicidek célmolekulája lehet, úgy hogy az agráripari vállalatok számára is érdekes.

Az első kiváló posztdoktoranduszom Karlsruheban John Robinson volt, aki a cambridge-i egyetemen doktorált és egy „Royal Society” stipendiumot kapott. Jó publikációk^{21,40} mellett még egy könyvet is írtam vele, ami 1982-ben jelent meg a Verlag Chemie kiadásában. Címe „Stereospecificity in Organic Chemistry and Enzymology”. John utána Southamptonban volt „lecturer” és pár év múlva ajánlatomra a zürichi egyetem (nem ETH) professzora lett.

Egy másik igen jó posztdoktoranduszom Poppe László, aki a budapesti Műegyetemről jött egy Humboldt ösztöndíjjal. Ő először a B₁₂-es témába kapcsolódott be,^{24,27,30} de aztán a HAL és PAL enzimek kémiájához is csatlakozott.^{61,62,68,70,72,74,75,77} Ezen a témán még két évi karlsruhei tartózkodása után is összedolgoztunk. Utolsó összefoglaló dolgozatunk 2005-ben jelent meg az Angewandte Chemie-ben.⁶⁸ Ő most a budapesti Műegyetem professzora.

2002-ben, 68 éves koromban, emeritusz professzor lettem és utolsó doktoranduszaim 2003-2004-ben végeztek. Poppe Laci közvetítésével elkezdtem látogatni a kolozsvári egyetemet, ahol szakelőadásokat tartottam magyarul és angolul. Évenként novemberben ott a magyar kémikusok találkozójan többször is résztvettem és előadtam. Poppe Laci ajánlatára 2003-ben hozzám jött Dr. Paizs Csaba, aki Kolozsváron végzett és utána Finnországban posztdoktorált. Egy év múlva hozzá csatlakozott Katona Adrián, szintén kolozsvári diplomás, aki a HAL és PAL témáján^{63,78,79} kezdte doktori munkáját. Csaba nem csak kitűnően, hanem hihetetlen szorgalommal is kutatott.^{35,55,63,78,79} Azonkívül Adriánt is istápolta. Mindketten napi 16 órás munkaidőt tartottak be, beleértve a hétvégeket is. Egy EU-kommissziótól kapott pénzből tudtam mindkettőjüknek ösztöndíjat adni. 2005 november 1-én mentek vissza Kolozsvárra, ahol Adrián megállta a doktorvizsgát. A román professzorokon kívül Poppe Laci és én voltunk a vizsgabizottságban. A közös nyelv angol volt. Adrián az én ajánlatomra az USA-ban már a második posztdok állását végzi, Csaba pedig Kolozsváron professzor lett.

Mivel egy idő óta Kolozsváron magyar oktatás is folyik, meghívtak, hogy tartsak egy biokémia előadás sorozatot magyar diákoknak. Ezt 2007 és 2008 májusában meg is tettem. 2009-re is meghívtak, de korom miatt valószínűleg nem megyek.

Amit még jelenleg is csinálok, folyóiratokhoz beküldött dolgozatok véleményezése és még egy-két eddig nem publikált munka összeírása.

Irodalom

1. Rétey, J., Lynen, F.: The absolute configuration of methylmalonyl-CoA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1964**, 16, 358-361.
2. Rétey, J., Coy, U., Lynen, F.: On the mechanism of the coenzyme B-12 dependent isomerisation of (R)-methylmalonyl CoA to succinyl CoA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1966**, 22, 274-277.
3. Rétey, J., Lynen, F.: Zur biochemischen function des biotins. IX. Der sterische verlauf der carboxylierung von propionyl CoA. *Biochem. Z.* **1965**, 342, 256-271.
4. Arigoni, D., Lynen, F., Rétey, J., Stereochemie der enzymatischen Carboxylierung von (2R)-2-3HPropionyl-Coenzym A. *Helv. Chim. Acta* **1966**, 49, 311-316.
5. Blattmann, P., Rétey, J.: Optically active mevaldic acids. *Chem. Commun.* **1970**, 1393.
6. Rétey, J., von Stetten, E., Coy, U., Lynen, F.: A Probable Intermediate in the Enzymic Reduction of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A. *Eur. J. Biochem.* **1970**, 15, 72-76.
7. Rétey, J., Umani-Ronchi, A., Arigoni, D.: The stereochemistry of the propanediol reaction. *Experientia* **1966**, 22, 72-73.
8. Rétey, J., Umani-Ronchi, A., Seibl, J., Arigoni, D.: The mechanism of the propanediol reaction. *Experientia* **1966**, 22, 502-503.
9. Rétey, J., Arigoni, D.: Coenzyme B12 as a common hydrogen carrier in the dioldehydratase and methyl malonyl CoA mutase reaction. *Experientia* **1966**, 22, 783.
10. Rétey, J., Seibl, J., Arigoni, D., Cornforth, J.W., Ryback, G., Zeylemaker, W.P., Veeger, C.: Steric Course of the Succinic Dehydrogenase Catalysed Exchange of Hydrogen between Succinate and Water. *Nature* **1967**, 216, 1320-1321.

11. Strobel, H.-J., Rétey, J.: Specific Transfer of the HSi-Atom of Succinate to the 5-Deazaflavin Analogue of Succinate Dehydrogenase. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 365-366.
12. Lüthy, J., Rétey, J., Arigoni, D.: Asymmetric Methyl Groups: Preparation and Detection of Chiral Methyl Groups. *Nature* **1969**, *221*, 1213-1215.
13. Rétey, J., Lüthy, J., Arigoni, D.: Fate of Chiral Acetates in the Citric Acid Cycle. *Nature* **1970**, *226*, 519-521.
14. Rétey, J., Zagalak, B.: Stereochemistry of the Coenzyme-B12-dependent Methylmalonyl-CoA-Mutase Reaction. Investigation with Ethylmalonyl-CoA. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 671-672.
15. Rétey, J., Suckling, C.J., Arigoni, D., Babior, B.M.: The Stereochemistry of the Reaction Catalyzed By Ethanolamine Ammonialyase, An Adenosylcobalamindependent Enzyme. An Example of Racemization Accompanying Substitution. *J. Biol. Chem.* **1974**, *249*, 6359-6360.
16. Rétey, J., Smith, E.H., Zagalak, B.: Investigation of the mechanism of the methylmalonyl-CoA mutase reaction with the substrate analogue: ethylmalonyl-CoA. *Eur. J. Biochem.* **1978**, *83*, 437-451.
17. Diziol, P., Haas, H., Rétey, J., Graves, S.W., Babior, B.M.: The substrate-dependent steric course of the ethanolamine ammonia-lyase reaction. *Eur. J. Biochem.* **1980**, *106*, 211-224.
18. Gaudemer, A., Zylber, J., Zylber, N., Baran-Marszac, M., Hull, W.E., Fountoulakis, M., König, A., Wölfe, K., Rétey, J.: Reversible Cleavage of the Cobalt-Carbon Bond of Coenzyme B12 Catalysed by Methylmalonyl-CoA Mutase from *Propioniacterium shermanii*: The Use of Coenzyme B12 Stereospecifically Deuterated in Position 5'. *Eur. J. Biochem.* **1981**, *119*, 279-285.
19. Michenfelder, M., Rétey, J.: Methylmalonylcarba(dethia)-Coenzyme A as Substrate of the Coenzyme B12-Dependent Methylmalonyl-CoA Mutase: Enzymatic Rearrangement of a β - to a γ -Keto Acid. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 366-367.
20. Hull, W.E., Michenfelder, M., Rétey, J.: The error in the cryptic stereospecificity of methylmalonyl-CoA mutase: The use of carba-(dethia)-coenzyme A substrate analogues gives new insight into the enzyme mechanism. *Eur. J. Biochem.* **1988**, *173*, 191-201.
21. Brendelberger, G., Rétey, J., Ashworth, D.M., Reynolds, K., Willenbrock, F., Robinson, J.A.: The Enzymic Interconversion of Isobutyl and *n*-Butylcarba(dethia)-Coenzyme A: A Coenzyme-B12-dependent Carbon Skeleton Rearrangement. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 1089-1090.
22. Zhao, Y., Such, P., Rétey, J.: Radical Intermediates in the Coenzyme B12 Dependent Methylmalonyl-CoA Mutase Reaction Shown by ESR Spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 215-216.
23. Zhao, Y., Abend, A., Kunz, M., Such, P., Rétey, J.: Electron Paramagnetic Resonance Studies of the Methylmalonyl-CoA Mutase Reaction: Evidence for Radical Intermediates using Natural and Artificial Substrates as well as the Competitive Inhibitor 3-Carboxypropyl-CoA. *Eur. J. Biochem.* **1994**, *225*, 891-896.
24. Poppe, L., Rétey, J.: Kinetic Investigations using Inhibitors Mimicking the Posthomolysis Intermediate in the Coenzyme B12 Dependent Glycerol Dehydratase and Diol Dehydratase Reactions. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *245*, 398-401.
25. Abend, A., Illich, V., Rétey, J.: Further insights into the mechanism of action of methylmalonyl-CoA mutase by electron paramagnetic resonance studies. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *249*, 180-186.
26. Abend, A., Rétey, J.: Synthesis of nonhydrolyzable Acyl-Coenzyme A Analogues. *Methods Enzymol.* **1997**, *279*, 224-239.
27. Poppe, L., Stupperich, E., Hull, W.E., Buckel, T. and Rétey, J.: A new base-off analogue of coenzyme B12 with a modified nucleotide loop: 1H-NMR structure analysis and kinetic studies with (*R*)-methylmalonyl-CoA mutase, glycerol dehydratase and dioldehydratase. *Eur. J. Biochem.* **1997**, *250*, 303-307.
28. Abend, A., Nitsche, R., Stupperich, E., Rétey, J.: Dioldehydratase Binds Coenzyme B12 in the Base-On Mode: ESR Investigations on Cob(II)alamin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 625-627.
29. Lawrence, C.C., Gerfen G.J., Samano, V., Nitsche, R., Robins, M.J., Rétey, J., Stubbe J.: Binding of Cob(II)alamin to the Adenosylcobalamin-Dependent Ribonucleotide Reductase from *Lactobacillus leichmannii*: Identification of Dimethylbenzimidazole as the Axial Ligand. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 7039-7042.
30. Poppe, L., Hull, W.E., Nitsche, R., Graf, T., Stupperich, E., Rétey, J.: Hydroxyalkylcobalamins as Competitive Inhibitors in Coenzyme B12 dependent Enzymic Reactions: 1H-NMR Structure Analysis and Kinetic Studies with Glycerol Dehydratase and Dioldehydratase. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1250-1265.
31. Rétey, J.: "Stereospecificity of the Coenzyme B12-Catalyzed Rearrangements and the Role of Negative Catalysis", in Chemistry and Biochemistry of B12 (Banerjee, R. ed.) **1999**, John Wiley & Sons: New-York, p. 271-287.
32. Abend, A., Bandarian, V., Nitsche, R., Stupperich, E., Rétey, J., Reed, G.H.: Ethanolamine Ammonia-Lyase has a "Base-on" binding mode for Coenzyme B12. *Arch. Biochem. Biophys.* **1999**, *370*, 138-141.
33. Haller, T., Buckel, T., Rétey, J., Gerlt, J.: Discovering New Enzymes and Metabolic Pathways: Conversion of Succinate to Propionate by *Escherichia coli*. *Biochemistry* **2000**, *39*, 4622-4629.
34. Weigl, U., Heimberger, M., Pierik, A., Rétey, J.: Synthesis of Enantiomerically Pure Aristeromycylcobalamin and its Behaviour in the Dioldehydratase, Glyceroldehydratase, Ethanolamine Ammonia-Lyase and Methylmalonyl-CoA Mutase Reactions. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 652-660.
35. Paizs, C., Diemer, T., Rétey, J.: The putative coenzyme B12-dependent methylmalonyl-CoA mutase from potatoes is a phosphatase. *Bioorg. Chem.* **2008**, *36*, 261-264.
36. Pierik, A. J., Graf, T., Pemberton, L., Golding, B. T., Rétey, J., But-3-ene-1,2-diol: a mechanism-based active site inhibitor for coenzyme B12-dependent glycerol dehydratase. *ChemBioChem.* **2008**, *9*, 2268-2275.
37. Erb, T. J., Rétey, J., Fuchs, G., Alber, B. E.: Ethylmalonyl-CoA Mutase from *Rhodobacter sphaeroides* Defines a New Subclade of Coenzyme B12-dependent Acyl-CoA Mutases. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 32283-32293.
38. Müller, P., Rétey, J.: A catalytic model for the dioldehydratase reaction. *Chem. Commun.* **1983**, 1342-1344.
39. Chen, Y., Kervio, E., Rétey, J.: Effect of Supramolecular Inclusion on the 1,2-Rearrangement of Radicals. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 552-558.
40. Keul, V., Kaeppli, F., Ghosh, C.K., Krebs, T., Robinson, J.A., Rétey, J.: Identification of the prosthetic group of urocanase. The mode of its reaction with sodium borohydride and of its photochemical reactivation. *J. Biol. Chem.* **1979**, *254*, 843-851.
41. Klepp, J., Rétey, J.: The stoichiometry of the tightly bound NAD⁺ in urocanase: Separation and characterization of fully active and inhibited forms of the enzyme. *Eur. J. Biochem.* **1989**, *185*, 615-619.
42. Klepp, J., Fallert-Müller, A., Grimm, K., Rétey, J.: Mechanism of action of urocanase: Specific ¹³C labelling of the prosthetic NAD⁺ and revision of the structure of its adduct with imidazolylpropionate. *Eur. J. Biochem.* **1990**, *192*, 669-676.
43. Fessenmaier, M., Frank, R., Rétey, J., Schubert, C.: Cloning and sequencing the urocanase gene (hutU) from *Pseudomonas putida*. *FEBS Lett.* **1991**, *286*, 55-57.

44. Schubert, C., Zhao, Y., Shin, J.-H., Rétey, J.: On the Mechanism of the Urocanase Reaction: Confirmation of the Structure of the NAD⁺-Inhibitor Adduct by Direct ¹³C-¹³C Coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1279-1280.
45. Rétey, J.: The urocanase story: a novel role of NAD⁺ as electrophile. *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, *314*, 1-16.
46. Schubert, C., Röttele, H., Spraul, M., Rétey, J.: On the Mechanism of Action of Urocanase: Observation of the Enzyme-Bound NAD⁺-Inhibitor Adduct by ¹³C NMR Spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 652-654.
47. Winter, J., Rétey, J.: Synthesis and Reactions of a Chemical Model of the Urocanase Reaction. *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 410-416.
48. Kessler, D., Rétey, J., Schulz, G. E.: Structure and Action of Urocanase. *J. Mol. Biol.* **2004**, *342*, 183-194.
49. Blattmann, P., Rétey, J.: Stereospecificity of the Dihydroorotate-Dehydrogenase Reaction. *Eur. J. Biochem.* **1972**, *30*, 130-137.
50. Oberfrank, M., Hull, W.E., Rétey, J.: Synthesis and properties of (4-¹³C)NAD⁺: Observation of its binding to yeast alcohol dehydrogenase by ¹³C-NMR spectroscopy. *Eur. J. Biochem.* **1984**, *140*, 157-161.
51. Klepp, J., Oberfrank, M., Rétey, J., Tritsch, D., Biellmann, J.-F., Hull, W.E.: Nature of coenzyme binding by glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: carbon-13 NMR studies with oxidized [4-¹³C]nicotinamide adenine dinucleotide. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4440-4447.
52. Merkler, I., Rétey, J.: Stereochemical Investigation of the Phosphoketolase Reaction: The Formation of Chiral [2H₁,3H] Acetyl Phosphate. *Eur. J. Biochem.* **1981**, *120*, 593-597.
53. Rétey, J., Bartl, K., Ripp, E., Hull, W.E.: Stereospecificity of Phenylruvate Tautomerase. *Eur. J. Biochem.* **1977**, *72*, 251-257.
54. Baas, D., Rétey, J.: Cloning, Sequencing and Heterologous Expression of Pyrogallol-Phloroglucinol Transhydroxylase from *Pelobacter acidigallici*. *Eur. J. Biochem.* **1999**, *265*, 896-901.
55. Paizs, Cs., Bartlewski-Hof, U., Rétey, J.: Investigation of the Mechanism of Action of Pyrogallol-Phloroglucinol Transhydroxylase by Using Putative Intermediates. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2805-2811.
56. Kunz, F., Rétey, J., Arigoni, D., Tsai, L., Stadtman, T.C.: Die absolute Konfiguration der 3,5-Diaminohexansäure aus der β -Lysin-Mutase-Reaktion. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1139-1145.
57. Rétey, J., Kunz, F., Arigoni, D., Stadtman, T.C.: Zur Kenntnis der β -Lysin-Mutase-Reaktion: Mechanismus und sterischer Verlauf. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2989-2998.
58. Langer, M., Reck, G., Reed, J., Rétey, J.: Identification of Serine-143 as the Most Likely Precursor of Dehydroalanine in the Active Site of Histidine Ammonia-lyase. A study of the Overexpressed Enzyme by Site-Directed Mutagenesis. *Biochemistry* **1994**, *33*, 6462-6467.
59. Langer, M., Lieber, A., Rétey, J.: Histidine Ammonia-Lyase Mutant S143C is Posttranslationally Converted into Fully Active Wild-Type Enzyme. *Biochemistry* **1994**, *33*, 14034-14039.
60. Merkel, D., Rétey, J.: Further Insight into the Mechanism of the Irreversible Inhibition of Histidine Ammonia-Lyase by L-Cysteine and Dioxxygen. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1151-1160.
61. Röther, D., Poppe, L., Viergutz, S., Langer, B., Rétey, J.: The role of active site residues of histidine ammonia-lyase from *Pseudomonas putida*. *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 6011-6019.
62. Röther, D., Poppe, L., Morlock, G., Viergutz, S., Rétey, J.: An active site homology model of phenylalanine ammonia-lyase from *Petroselinum crispum*. *Eur. J. Biochem* **2002**, *269*, 3065-3075.
63. Katona, A., Tosa, M.I., Paizs, Cs., Rétey, J.: Inhibition of Histidine Ammonia-Lyase by Heteroaryl-Alanines and Acrylates. *Chem. Biodiversity* **2006**, *3*, 502-508.
64. Schwede, T., Rétey, J., Schulz, G.E.: Crystal Structure of Histidine Ammonia-Lyase Revealing a Novel Polypeptide Modification as the Catalytic Electrophile. *Biochemistry* **1999**, *38*, 5355-5361.
65. Langer, B., Langer, M., Rétey, J.: "Methylidene-imidazol-one (MIO) from Histidine and Phenylalanine Ammonia-Lyase" in *Advances in Protein Chemistry* **2001**, Vol. 58 (Novel Cofactors, Klinman, J. P. & Dove, I.E. eds.), Academic Press, p. 175-214.
66. Schuster, B., Rétey, J.: The mechanism of action of phenylalanine ammonia-lyase: the role of prosthetic dehydroalanine. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1995**, *92*, 8433-8437.
67. Rétey, J.: Discovery and Role of Methylidene Imidazolone, a Highly Electrophilic Prosthetic Group. *Biochim. Biophys. Acta* **2003**, *1647*, 179-184.
68. Poppe, L., Rétey, J.: Friedel-Crafts type attack facilitates the enzymic ammonia elimination from histidine and phenylalanine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *45*, 3668-3688.
69. Langer, B., Röther, D., Rétey, J.: Identification of Essential Amino Acids in Phenylalanine Ammonia-Lyase by site-directed Mutagenesis. *Biochemistry* **1997**, *36*, 10867-10871.
70. Gloge, A., Zon, J., Kövári, Á., Poppe, L., Rétey, J.: Phenylalanine Ammonia-Lyase: The Use of Its Broad Substrate Specificity for Mechanistic Investigations and Biocatalysis-Synthesis of L-Arylalanine. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3386-3390.
71. Rettig, M., Sigrist, A., Rétey, J.: Mimicking the Reaction of Phenylalanine-Ammonia-Lyase by a Synthetic Model. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2246-2265.
72. Röther, D., Poppe, L., Morlock, G., Viergutz, S., Rétey, J.: An active site homology model of phenylalanine ammonia-lyase from *Petroselinum crispum*. *Eur. J. Biochem* **2002**, *269*, 3065-3075.
73. Skolaut, A., Rétey, J.: Use of Enzymes Inactivated by Site-Directed Mutagenesis for the Preparation of Enantioselective Membranes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2960-2962.
74. Viergutz, S., Poppe, L., Tomin, A., Rétey, J.: Mechanistic Investigations on Phenylalanine Ammonia-Lyase using N-Methylated Phenylalanines. *Helv. Chim. Acta.* **2003**, *86*, 3601-3612.
75. Poppe, L., Rétey, J.: Properties and Synthetic Applications of Ammonia-Lyases. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1297-1315.
76. Viergutz, S., Rétey, J.: Kinetic Analysis of the Reactions Catalyzed by Histidine and Phenylalanine Ammonia-Lyases. *Chem. & Biodiversity* **2004**, *1*, 296-302.
77. Pilbák, S., Tomin, A., Rétey, J., Poppe, L.: The Essential Tyr-containing Loop Conformation and the Role of the C-terminal Multihelix Region in Eukaryotic Phenylalanine Ammonia-Lyases. *FEBS J.* **2006**, *273*, 1004-1019.
78. Paizs, Cs., Katona, A., Rétey, J.: Chemoenzymatic One-Pot Synthesis of Enantiopure L-Arylalanines from Arylaldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1193-1116.
79. Paizs, Cs., Katona, A., Rétey, J.: The Interaction of Heteroaryl-Acrylates and Alanines with Phenylalanine Ammonia-Lyase from Parsley. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2739-2744.
80. Schuster, B., Rétey, J.: Serine-202 is the putative precursor of the active site dehydroalanine of phenylalanine ammonia lyase. Site-directed mutagenesis studies on the enzyme from parsley (*Petroselinum crispum* L.). *FEBS Lett.* **1994**, *349*, 252-254.

My life and scientific achievement

I was born 1934 in Szeged, but my father Imre, a coloner of the Hungarian army changed to Budapest when I was two year old.

In the grammar-school (1945-1951) literature and chemistry were my favourite subjects.

In June 1951 my family was deported to a small farm in south-east Hungary. Our house in Budapest was confiscated and we were allowed to take 150 kg material per person. For more than two years we lived on agricultural work. There was neither electricity nor water supply. After Stalin's death in 1953 we were allowed to move but not to our former house.

After I finished harvesting sugar-cane in november I could start my baccalaurate in a religious school lead by the piarist priests.

After hard work I finished baccalaurate in June 1954. Despite of my excellent exams it was difficult to enter university. With the help of a professor I could start in the high-school for gardening.

Again, despite of my excellent exams I was fired because of my "class-enemy" origin. After a year of working in an electricity shop there was again an "antistalinist" wave and I could return to the high-school in september 1956. After the Hungarian revolution in october 1956 I decided to leave the country and arrived in Austria on 22nd. november. Already beginning december I arrived in Switzerland and in february 1957 I started studying chemistry at ETH Zürich. It was an excellent technical university, almost all previous chemistry professors were Nobelists. I finished the

diploma (master) in 1960 and started my PhD work under the guidance of professor V. Prelog. In May 1963 I made my PhD exam and started a postdoctoral fellowship in the laboratory of professor Feodor Lynen at the Max-Planck-Institute in München. In 1964 he received the Nobel prize. I worked on the B12-dependent methylmalonyl-CoA mutase and β -hydroxy- β -methyl glutarate reductase.

1965 I returned to ETH-Zürich for a second postdoctoral fellowship with professor Duilio Arigoni. There I initiated a number of research projects on the mechanism and stereospecificity of enzymic reactions. One of the most successful projects was the synthesis of chiral (CHDT)-acetate and the determination of its absolute configuration. After publications in prestigious journals / e.g. Nature) I was invited for lectures in several European countries, and in 1972 I accepted a full professorship for biochemistry at the University of Karlsruhe (now Karlsruhe Institute of Technology, KIT). There I established a research group comprising 80 PhD students in 30 years and several postdocs.

I was elected to the Editorial Board of several scientific journals (Eur.J.Biochem, Arch.Biochem.Biophys and am still on the Board of Current Opinion of Chemical Biology, Bioorg. Chem. and Chemistry & Biodiversity).

I gave lectures in many countries, e.g. USA (Gordon Conferences), England, Japan, Israel, Italy, Austria, Holland, Romania etc.

In 2002 I became Emeritus professor, but am still writing papers and review manuscripts.

Austerweil Géza (1882-1964) úttörő tudományos munkássága az ioncserélők előállítására és alkalmazására területén

INCZÉDY János*

Pannon Egyetem, 8201 Veszprém Egyetem u. 10.

A Magyar Kémiai Folyóirat 2008. évi 2. számának 76. oldalán jelent meg Révész Tamásnak¹ az ELTE hallgatójának rövid, figyelemfelkeltő írása, egy elfelejtett honfitársunknak, Austerweil Gézának, rendkívül széleskörű, és nemzetközi vonatkozásban is kiemelkedő, vegyészmérnöki munkásságáról. Alkotó, kutató tudományos munkájának jelentős része, a múlt század elején különösen fontos szerepet játszó, nagy teljesítményű, korszerű ioncserélők előállítására és alkalmazási módszereinek kidolgozására irányult. Az ioncserélők kémiájáról és alkalmazásairól szóló, kiváló összefoglaló könyve, francia nyelven, a rangos Gauthier Villars Kiadónál jelent meg Párizsban, 1955-ben².

A kémiai tudomány fejlődése szempontjából, az "új típusú" szerves makromolekulás- és polimer alapú, szintetikus ioncserélők kifejlesztésének nagy jelentősége első sorban az volt, hogy segítségükkel az egymáshoz nagyon hasonló viselkedésű, korábban nem, vagy csak nagyon körülményesen elválasztható anyagok gyors és biztonságos elválasztása, keverékekből történő kivonása és előállítása lett megvalósíthatóvá.

Jóllehet a természetben előforduló, ioncserére képes szilikátok (zeolitok), továbbá az azokhoz hasonló összetételű és szerkezetű, mesterséges ioncserélő anyagok már a megelőző évszázadban jól ismertek voltak, és a vízkezelésben, víztisztításban folyamatosan felhasználásra kerültek, csak a, szintetikus szerves makromolekulás alapú, tervezhető összetételű, gél szerkezetű, egységes szemcseméretű, ioncserélő anyagokkal vált megvalósíthatóvá az egymáshoz nagyon hasonló viselkedésű, ritkaföldfém ionoknak, vagy pl. a biokémiában központi szerepet játszó fehérjék alkotóelemeinek, az aminosavaknak gyors és jól reprodukálható elválasztása. Nem véletlen, hogy az utóbbi elválasztás feltalálói, W. H. Stein és S. Moore 1972-ben Nobel díjban részesültek.

Az ioncserélőkkel kapcsolatos kutatásoknak a múlt század 40-es éveiben jelentkező, kiugróan nagy felgyorsulása és intenzitása elsősorban abból adódott, hogy a korszerű, nagy teljesítményű ioncserélők előállítása és alkalmazása a világháború, majd pedig az azt követő hidegháború éveiben is, rendkívüli mértékben szükségessé vált, elsősorban az Amerikai Egyesült Államokban, de Franciaországban is, az atombomba elkészítése, majd pedig az atom fegyverek kifejlesztésének szándéka, végül pedig a nukleáris erőművek technológiájának kidolgozása és megvalósítása miatt. Mind az urániparban, mind pedig az atomenergiával működő erőművekben az ioncserés technológiai műveleteknek jelenleg is elengedhetetlen, kulcsszerepe van. A hazai (magyar) urániparban, a szovjet diktatúra évtizedei során, a

kibányászott ércből történő urán kivonást, hazai gyártmányú, polisztirol alapú, Varion P ioncserélő segítségével végezték.

Austerweilnek az új típusú ioncserélők előállításáról és alkalmazásairól írott könyve, jóllehet nagyon korán, a korszerű ioncserélők kifejlesztésének korai szakaszában jelent meg, mai szemmel is kitűnőnek mondható. A könyv tartalma igazolja, hogy szerzője nemcsak kitűnő ismerője és szakértője volt az ioncserélőknek, de azok előállításának, fejlesztésének és különböző területeken történő felhasználhatóságainak is jártas szakértője és eredményes kutatója volt. K. Dorfner³ 1990-ben megjelent, sok szerzős, Ion Exchange című, enciklopédikus, összefoglaló könyvében, a megjelenés idejének sorrendjében, mintegy 50 könyvet sorol fel, ahol Austerweil könyve harmadik helyen áll. Megelőzi a kondenzált gyanta alapú, német Wofatitokat előállító, R. Griessbach⁴, vagy a polimer alapú, gyantákat is ismertető R. Kunin⁵ és az ioncserélők általános működését is ismertető, F. Helfferich⁶ alapvető könyvét.

Könyvében helyet kapott szinte minden, ami ma is az ioncserélők korszerű alkalmazásainak szempontjából jelentősnek mondható. A fejezetcímek a következők: I.rész: Bevezetés, Ioncserélők története, Ioncserélők kémiája, Ioncserélő műveleti rendszerek (oszlop-, membrán technika) és kromatográfiás elválasztási rendszerek működése, Ioncserélő anyagok legfontosabb adatainak meghatározása; II.rész, Alkalmazások: Víz és vizes oldatok kezelése, tisztítása, Italok, élelmiszerek, előállítása, Ipari folyadékok kezelése, Metallurgiai alkalmazások, Analitikai alkalmazások, Szerves kémiai alkalmazások, Gyógyszeripari alkalmazások, Orvosi alkalmazások.

Austerweil könyvéből világosan megállapítható, hogy a szerző milyen témáknak volt maga is aktív és eredményes kutatója. Az egyes fejezetekhez csatolt, rangos folyóiratokban közölt közleményeinek számából megítélhető, hogy jelentős és eredményes munkát végzett az ioncserélők fejlesztésének története, az ioncserélők működését leíró elméletek, egyes természetes szerves szálanyagok (cellulóz) ioncserélővé történő átalakítása, a legújabb, egységes szerkezetű, korszerű szintetikus szerves, polimer alapú, ioncserélő anyagok megalkotása, és az ioncserélőknek, számos kémiai és ipari technológiai alkalmazásai terén.

A legelső polimetakrilát alapú, kationcserélő⁷, és a később legjobban bevált, ma is széles körben használt, tervezhető, egységes szerkezetű és összetételű, polisztirol alapú, ioncserélő (amino-polisztirol) előállítása⁷ is tőle származik (1938). Jóllehet a találmány szabadalmi védelme érdekében a bejelentést német, francia és angol nyelvtérőn kellő

*E-mail: inczedy.ve@starkingnet.hu

időben megtette, az akkori háborús események miatt felforrósodott és bizonytalanná vált körülmények között, a szabadságot nem kapta meg. Ezért a mai angolnyelvű, ioncserés szakirodalom az első, egységes és kontrollálható, polimeralapú ioncserélő gyanta előállítását nem az ő nevéhez, hanem D'Alelio⁸ nevéhez, és jóval később bejelentett szabadsalmának dátumához, az 1944. évhez köti.

Figyelemreméltó eredményei vannak, nemcsak az ioncserélők előállítása és fejlesztése, de az ioncserélők működési elméletének terén is. Megállapította, hogy az ioncserés egyensúlyok tapasztalati értékeiből számítható, és az elválasztást befolyásoló, jellemző szelektivitás értékek megváltozásában a felületi feszültségből és poláros hatásból származó, szterikus gátlásoknak van fontos szerepe⁹.

Mérnöki, alkalmazástechnikai munkássága során is, számos, említésreméltó alkotása született: Eljárásokat dolgozott ki az élelmiszeripar számára, a termékminőség fokozása céljából, továbbá italok, szörpök, borok előállítási technológiájának javítására. Ipari eljárásokat dolgozott ki munkatársaival egyes anyagok összegyűjtésére, kivonására¹⁰ és különböző vegyipari alapanyagok előállítására¹¹ is.

A háborús évtizedek során elsősorban a nagyhatalmak részéről rendkívül szigorú titoktartás uralkodott a hadi célokat érintő valamennyi kutatás terén. Ezért számos kutatási eredmény csak nagyon nagy késéssel, és gyakran hézagosan, vagy tévesen jutott el a kutatókhoz és a nagyközönséghez.

A század vége felé, a háborút követő évektől kezdődően, a kémiai kutatások jelentősen felgyorsultak, a tudományos közlemények száma pedig az egész világon jelentős mértékben megnövekedett, és a közlemények, tudományos konferenciák nyelve szinte kizárólag angollá vált. Ennek következtében, Austerweil francianyelvű könyve egyre fokozódó mértékben szorult ki a kutatók látószögéből. A század közepén az ioncserélők szűkebb kutatói körében Austerweil munkássága még jól ismert volt. Mikes János¹² magyar nyelvű könyvében számos szabadalma és közleményének idézete található meg. H. Kakihana¹³ 1960-ban megjelent, japán nyelvű ioncsere monográfiájában munkáira több hivatkozás található. Közleményeire történő hivatkozások, a legkülönbözőbb témakörű tudományos művekben megtalálhatók. Pl. D.R.Lewis: Ion exchange reactions in clays¹⁴ (1950).

Austerweil Géza jellegzetes mérnök egyénisége volt a háborúkkal zaklatott, XX. század Európájának, amint az könyvének és munkásságának megismerése alapján megállapítható. Jó felkészültségű, csiszolt, alapos tudású, széles látókörű, kiváló alkotó kutató volt. Sajnos magánéletével kapcsolatos adat, és egyéb személyével kapcsolatos dokumentum jelenleg csak nagyon kevés áll a kutatók¹ rendelkezésére.

Emlékét és munkásságának ma is hasznos és értékes eredményeit, mind az ifjúság, mind pedig az utókor számára, őrzi a kémia történet.¹

Irodalom

1. Révész, T.: Austerweil Géza, *Magyar Kémiai Folyóirat* **2008**, 114. 76.
2. Austerweil, G. V. *L'Échange d'ions et les échangeurs principe et applications*, Gauthier-Villars: Paris, **1955** (328 old.)
3. Dorfner, K. *Ion exchange*, Valter de Gruyter Berlin: New York, **1990**.
4. Griessbach, R.: Austauschadsorption in Theorie und Praxis, Akademie-Verlag: Berlin, **1957**.
5. Kunin, R. *Ion exchange resins*, Wiley: New York, **1958**.
6. Helfferich, F. *Ion Exchange*, Mc Grow Hill: New York, **1962**.
7. Austerweil, G.V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1939**, p. 66-67.
8. Alelio, G. F. D' USP 2366007, **1944**.
9. Austerweil, G.V.; Pallaud *Bul. Soc. Chim. Fr.* **1954**, p. 1165.
10. Austerweil; Jeanprost *C. R. Acad. Sci.* **1951**, 193, 1018.
11. Mutosel; Austerweil; Jeanprost *U.S.A.P.* 1.978.447, **1934**.
12. Mikes, J.: *Ioncserélő műgyanták és alkalmazási technológiájuk*, Műszaki Könyvkiadó: Budapest, **1958**.
13. Kakihana, H. [Ioncserélők] Tokio, **1960**.
14. <http://www.google.com/search?hl=en&q=history+of+chemistry%2C+V.G%2CAusterweil&btnG=Search>

Works and achievements of G. Austerweil (1882-1964), in the field of development of modern ion exchangers

Although in the XIX century the old type natural and artificial synthesised inorganic ion exchangers were used in many places for the water treatments at the power stations, only the new type, macromolecule- or polymer-based synthetic organic ion exchangers, of uniform compositions, structure and particle size made possible the acceptable separation of ions of very close properties, like rare earth ions, or the separation of the amino acid constituents of the protein molecules, highly important in biochemistry.

The highly increased intensity of the research work in the forties, in America and also in the allied countries, came from the fact, that the new ion exchangers become indispensable in the realisation of the atom bomb and later in the work of the nuclear power plants. During the years of the soviet regime, the uranium in Hungary was extracted from the ore by Varion P exchanger.

In spite of the fact, that the book of Austerweil on ion exchangers, was published quite early, before the book of Griessbach, or that of Kunin, or Helfferich, it looks quite fresh, because the still important and valid basic theories, procedures, etc. are included. From the book come to know, in which fields had the author worked, and what were his still valuable, scientific results. According to the cited publications, from the year 1939, he prepared the very first polymerisation-type aminopolystyrene anion exchanger and also the first polyacrylic acid cation exchanger. He had asked in time for registration his priority at the English, French and German authorities, but due to the state of the war, he has it not received. In the whole English scientific literature stands universally the name: D'Alelio, with the date 1944, for the discovery of the first polymerization-type ion exchanger.

He had results also in the field of the theory of operation of ion exchangers: explaining the change of the selectivity due to change of the surface tension, or due to polarization effects. With his co-workers he had several results also in the field of application of ion exchangers, developing practical procedures used in food chemistry, and in the production of drinks and beverages, and also in the developments of technologies for the production of basic materials from natural sources for the industry, etc.

During the decades, after the Second World War many citations of his papers, and that of his book and of course, of his name, were to be finding in the chemical world literature. Later, however, when the number of the scientific publications increased immensely, and the English become the universal language of the scientific

communications, the French publications have been ousted almost completely.

The name and the scientific achievements of G. Austerweil should be preserved in Hungary, as well as in the world history of chemistry.